

Année 1972

N° d'Ordre : 63

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES DEFICITS
IMMUNITAIRES COMBINES PRIMITIFS DE L'ENFANT**

A propos de 3 observations d'hypogammaglobulinémie
avec hypoplasie thymique et lymphopénie.

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Monsieur Paul FRAPPAT

Interne des Hôpitaux

né à GRENOBLE (38)

soutenue publiquement le 9 Octobre 1972 devant la Commission d'Examen :

MM. J. ROGET

Président

P. COUDERC

A. BEAUDOING

Dr C. MICOUIN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533909_0009

Année 1972

N° d'Ordre :

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES DEFICITS
IMMUNITAIRES COMBINES PRIMITIFS DE L'ENFANT**

A propos de 3 observations d'hypogammaglobulinémie
avec hypoplasie thymique et lymphopénie.

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Monsieur Paul FRAPPAT

Interne des Hôpitaux

né à GRENOBLE (38)

soutenue publiquement le 9 Octobre 1972 devant la Commission d'Examen :

MM. J. ROGET

Président

P. COUDERC

A. BEAUDOING

Dr C. MICOUIN

Je dédie ce travail,

A MA MERE ET A MON PERE

A MON EPOUSE

A VINCENT ET ANNE-FRANCOISE

A MES FRERES ET SOEURS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. ROGET
Doyen Honoraire de la Faculté de Médecine de Grenoble
Professeur de Clinique de Pédiatrie et de Puériculture.

Nous le remercions de nous avoir fait l'honneur
d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

C'est dans son service comme externe puis comme
interne, que nous avons appris à connaître et à aimer
la pédiatrie.

Son esprit ouvert, son accueil chaleureux, ses
qualités humaines et ses facultés d'organisation sont
pour nous un exemple.

Qu'il soit assuré de notre fidèle attachement et
de notre respectueuse reconnaissance pour la confian-
ce qu'il nous a toujours témoignée.

A MESSIEURS LES MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur P. COUDERC
Professeur d'Anatomie Pathologique.

L'intérêt qu'il a porté à notre travail nous a efficacement stimulé.

Il a bien voulu nous conseiller dans l'élaboration de cette étude.

La rigueur de raisonnement et l'étendue de ses connaissances nous ont impressionné.

Qu'il soit assuré de notre sincère gratitude.

Monsieur le Professeur A. BEAUDOING
Professeur de Pédiatrie.

Nous le remercions de nous faire l'honneur de juger ce travail.

Les semestres d'internat passés dans son service nous ont permis d'apprécier son expérience clinique et son souci constant du travail minutieusement accompli.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Docteur C. MICOUIN
Chef de Laboratoire du Centre de Transfusion Sanguine.

Il a bien voulu accepter d'être notre juge.

Nous apprécions beaucoup en lui son extrême gentillesse, sa simplicité et sa probité intellectuelle.

Nous le prions d'accepter l'expression de notre reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE GRENOBLE

EXTERNAT

Monsieur le Professeur J. BARRIE
Monsieur le Professeur R. LATREILLE
Monsieur le Docteur M. DOUILLET
Monsieur le Professeur M. REVOL
Monsieur le Professeur G. CAU
Monsieur le Professeur Y. MAZARE
Monsieur le Professeur J. ROGET
Monsieur le Professeur J.M. MULLER

INTERNAT

Monsieur le Professeur R. CHATEAU
Monsieur le Docteur HOLLARD, Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Professeur J. ROGET
Monsieur le Professeur A. BEAUDOING

Au Docteur M. BOST

Au Docteur P. RAMBAUD

A nos conférenciers d'Internat

A nos amis de l'Internat de Grenoble

A tout le personnel des services de pédiatrie.

"Il arrive **que** certaines maladies réalisent de véritables expériences et mettent spontanément, sous les yeux des médecins, des troubles cliniques et des désordres biologiques dont la netteté et la pureté n'ont rien à envier aux meilleurs protocoles expérimentaux".

M. LAMY

I N T R O D U C T I O N

A partir de trois observations personnelles d'hypogammaglobulinémie avec hypoplasie thymique et lymphopénie, et de l'étude des données récentes de la littérature, il a paru intéressant d'approfondir quelques aspects particuliers des déficits immunitaires primitifs combinés de l'enfant.

Les données génétiques, cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques de ce type d'affection sont actuellement mieux connues et ne seront que rappelées. Plus particulières apparaissent certaines possibilités évolutives. La survenue fréquente, de manière spontanée ou surtout induite par le traitement, d'une réaction greffon-contre-hôte en représente un aspect, observé personnellement à deux reprises.

Les bases physio-pathologiques du développement du système immunitaire, aussi bien humoral qu'à médiation cellulaire, semblent fondamentales à envisager. Ces connaissances, d'acquisition récente, permettent d'aborder la physiologie du thymus, de l'équivalent de la bourse de Fabricius et du système lymphoïde en général.

C'est sur ces bases qu'il est possible d'une part de replacer la maladie dans un cadre nosologique défini, d'autre part et surtout de déboucher sur des perspectives thérapeutiques pratiques. Ces dernières sont dominées par la greffe de cellules souches lymphoïdes histocompatibles qui seules permettent de reconstituer totalement les défenses immunitaires de ces malades et ainsi d'enrayer une évolution spontanément fatale.

C'est selon un tel plan que se déroulera cette étude.

C H A P I T R E I

O B S E R V A T I O N S P E R S O N N E L L E S

Depuis 1969, trois enfants, dont deux issus d'une même fratrie, porteurs d'un déficit immunitaire combiné, ont été explorés à la Clinique Médicale Infantile du C.H.U. de GRENOBLE (Service du Professeur ROGET).

O B S E R V A T I O N N° 1

GRO... Florent est né le 21 janvier 1970.

ANTECEDENTS

I - HEREDITAIRES ET COLLATERAUX.

Une enquête génétique, portant sur quatre générations, n'a pas permis de retrouver d'affection semblable ou d'enfants morts en bas âge, aussi bien du côté maternel que paternel. Les parents, non consanguins, et la soeur aînée sont en parfaite santé. Chez ces derniers l'examen clinique et une exploration biologique complémentaire (hémogramme, dosage des immunoglobulines sériques, test de transformation lymphoblastique, caryotype) sont normaux.

II - PERSONNELS

Florent est né à terme, après une grossesse à peine troublée, au 7e mois, par un état pseudo-grippal traité de façon symptomatique. L'accouchement est normal et le premier cri immédiat. Le poids de naissance est de 3600 grammes.

La période néo-natale se déroule sans incident.

A l'âge de un mois et demi, des vomissements alimentaires traînants, malgré l'absence de retentissement sur la courbe pondérale, obligent à pratiquer une exploration radiologique digestive. Une discrète malposition cardio-

tubérositaire est mise en évidence. Après traitement postural et multiples changements d'alimentation, les troubles digestifs s'atténuent sans disparaître totalement.

Aucune vaccination n'a été entreprise.

HISTOIRE DE LA MALADIE

I - DEBUT DES TROUBLES.

Le début de l'affection va être dominé par une symptomatologie digestive. A 3 mois 1/2, faisant suite aux vomissements, des selles diarrhéiques surviennent parallèlement à une infection auriculaire. Cette diarrhée, peu sensible au traitement symptomatique évolue par poussées successives.

Devant l'aggravation de ces troubles digestifs et une chute pondérale débutante, l'enfant est hospitalisé le 4 juin 1970 à la Clinique Médicale Infantile du C.H.U. de GRENOBLE (Service du Professeur ROGET).

II - HOSPITALISATION.

A - A l'ADMISSION :

Il s'agit d'un garçon âgé de 4 mois 1/2.

Il pèse 6100 grammes et mesure 63 cm. Son périmètre crânien est de 41 cm, son périmètre thoracique de 40 cm.

L'état général est légèrement altéré : la température est à 38°2; le teint pâle; la perte de poids est de 500 g par rapport aux jours précédents.

L'examen clinique ne note que de discrets signes de deshydratation. L'examen cardio-pulmonaire est normal en dehors de la constatation d'une toux quinteuse fréquente. La palpation de l'abdomen ne constate pas d'hépatomégalie ou de splénomégalie. L'absence d'adénopathies périphériques palpables, d'amygdales ou de végétations adénoïdes au toucher pharyngien ne frappe pas particulièrement l'examineur à ce stade de l'affection.

Les selles, très liquides, sont accompagnées par de rares vomissements. Les coprocultures mettent en évidence de nombreuses colonies de colibacilles 26 B 6.

L'ensemble de ce tableau permet de conclure à une gastro-entérite infectieuse ayant entraîné une deshydratation aiguë débutante. L'apparente bénignité de cette symptomatologie semble être confirmée par l'évolution immédiate. En effet, après réhydratation par voie veineuse, mesures diététiques appropriées et antibiothérapie à visée intestinale, l'état de l'enfant s'améliore. Les courbes thermique et pondérale se normalisent, l'état digestif apparaît satisfaisant.

Cependant, après une semaine de stabilisation, une nouvelle détérioration de l'état survient. Les selles redeviennent diarrhéiques et le resteront jusqu'au terme de l'évolution. La courbe thermique devient oscillante (37° - 39°). La perte de poids redevient nette. L'examen clinique ne retrouve aucun élément nouveau en dehors de la constatation de tympans congestifs. La poursuite du traitement antérieur, complétée par une antibiothérapie à visée générale, n'influe en rien sur ces troubles.

Le caractère traînant et récidivant de l'infection intestinale, et l'inefficacité totale de la thérapeutique permettent d'évoquer une possible carence immunitaire et font reprendre les explorations sous une optique nouvelle.

B - EXPLORATIONS COMPLEMENTAIRES.

- L'hémogramme ne montre pas d'anomalies des lignées rouges et plaquettaires en début d'évolution. Il est par contre observé une leucopénie franche ($2900/\text{mm}^3$), essentiellement en rapport avec une LYMPHOPENIE majeure ($145/\text{mm}^3$), constante. (Tableau I)

- La radiographie du thorax : - de face, le parenchyme pulmonaire est normal. L'ombre cardiaque est normale, mais est surmontée par un pédicule vasculaire étroit.

- de profil, aucune ombre thymique ne s'intercale entre l'espace rétro-sternal et la trachée, dans le médiastin antérieur.

- L'électrophorèse des protéines sériques sur cellogel, pratiquée après deux injections intramusculaires de 2 ml de gamma-globulines standard, faites 1 et 3 jours auparavant, met en évidence une hypoprotéïnémie globale franche avec hypogammaglobulinémie.

Protéines totales : 43 g/l ; Albumine : 55 % ; Alpha-1-globuline : 8,5 % ; Alpha-2-globuline : 21 % ; Bêta-globuline : 11,5 % ; gamma-globuline : 4 %.

- L'immuno-électrophorèse, faite sur le même sérum, montre des signes inflammatoires aigus très marqués (élévation de l'haptoglobine et de la fraction β_{1C}). L'arc IgG est très faible, l'IgA et l'IgM ne sont pas révélées.

- Le dosage pondéral des immunoglobulines sériques (technique de MANCINI) chiffre ces données et objective un déficit net des IgG, plus modéré des IgM.

IgG = 1,7 g/l (N = $4,03 \pm 1,32$, pour l'âge selon STIEHM (178))

IgA = 0,5 g/l (N = $0,30 \pm 0,21$)

IgM = 0,25 g/l (N = $0,48 \pm 0,16$)

- Le myélogramme (29.6.70) montre une moelle riche, dans laquelle la lymphopénie (6 %) est particulièrement frappante. Par contre les autres lignées sont quantitativement normales. La lignée granuleuse présente une hypertrophie considérable avec présence de granulations toxiques. Il n'a pas été vu d'éléments pathologiques, ni de plasmocytes. Signes nets d'inflammation : Sidérobastes = 0 ; Fer extracellulaire = ++ (Docteur C. BACHELOT).

	5.6.70	11.6.70	20.6.70	29.6.70	3.7.70	9.7.70
Hématocrite %	32	32	31	33	33	40
GLOBULES ROUGES/mm ³	4 210 000	4 300 000	4 160 000	4 300 000	4 290 000	4 700 000
Hb g/100 ml	11	11	10,8	11,2	11	13
V.G.	0,90	0,87	0,89	0,89	0,88	0,95
Réticulocytes/mm ³	9 000	17 000	28 000	-	18 000	15 000
GLOBULES BLANCS/ mm ³	2 900	3 600	4 000	2 800	5 000	2 600
Polynucléaires Neutro. %	55	81	57,5	68	54,5	70
Eosino. %	1	0	1,5	6	0,5	0
Baso. %	0	0	0	0	0	0
Métamyélo. %	2	1	0	7	39	11
Lymphocytes Grands %	2	2	7	5	0,5	1
Petits %	3	0	1,5	0	0,5	0
/mm ³	145	72	520	140	50	26
Monocytes %	39	15	31,5	14	4	17
PLASMOCYTES %	0	0	0	0	0,5	1
PLAQUETTES/mm ³	310 000	N	N	190 000	94 000	98 000

Tableau I - Observation N° 1 - Evolution des hémogrammes -

- Intra-dermo réactions à la tuberculine et à la candidine sont négatives.

- Le test de transformation lymphoblastique, en présence de phyto-hémagglutinine, selon la technique cytologique, est négatif.

- La poursuite de l'exploration immunitaire n'a pu être menée à bien. L'enfant n'ayant reçu aucune vaccination, la détermination des anticorps induits ne peut être appréciée. L'évolution a été trop rapide pour permettre de juger la sensibilisation au D.N.C.B.

- Autres examens complémentaires : . Ionogrammes sanguins normaux; azotémie = 0,18 g/l; uricémie = 41 mg/l; phosphorémie = 40 mg/l.

. Hémocultures répétées et prélèvements rhino-pharyngés sont stériles; plusieurs coprocultures ont identifié des colibacilles 26 B 6, puis en fin d'évolution des bacilles pyocyaniques.

. Divers examens urinaires sont normaux = recherche de sucre, acétone, albumine; compte d'Addis; uroculture.

. Les sérodiagnostics de WRIGHT et de VIDAL sont négatifs.

. Le test de la sueur est normal.

. Le caryotype n'a pu être interprété faute de mitoses.

C - EVOLUTION

L'aggravation du tableau clinique reste progressive et non influencée par le traitement.

Ce traitement, purement symptomatique, associe une antibiothérapie à large spectre à visée générale et intestinale, une corticothérapie intense en fin d'évolution, des mesures antidiarrhéiques, des injections intramusculaires puis intraveineuses de gamma-globulines et des transfusions sanguines. Cette thérapeutique transfusionnelle, commencée avant la réception des résultats complets de l'exploration immunitaire, est faite à l'aide de sang total frais puis de concentrés de globules blancs. Son début remonte au 18.6.70. Cinq jours après, apparaît un ensemble de signes qui vient émailler l'évolution terminale :

- un syndrome fébrile, avec fièvre oscillante (38°-40°), persistera jusqu'au décès.

- un syndrome digestif majeur est dominé par des selles diarrhéiques interdisant toute alimentation entérale, et dans lesquelles sont retrouvées des colonies de colibacilles et de bacilles pyocyaniques.

- un syndrome cutané, avec un exanthème morbilliforme généralisé,

variable dans son évolution et reposant sur une infiltration ferme du derme.

- un discret subictère conjonctival en rapport avec une hyperbilirubinémie modérée (totale = 31,5 mg/l ; libre = 10,5 mg/l ; conjuguée = 21 mg/l).

- à l'examen clinique on est frappé par la présence d'une splénomégalie modérée, jamais notée antérieurement. Le foie déborde également le rebord costal de 2 travers de doigts.

- un syndrome hématologique complète le tableau. En plus de l'aggravation relative de la lymphopénie ($26/\text{mm}^3$), il apparaît une thrombopénie débutante ($94000/\text{mm}^3$).

L'enfant décède le 12 juillet 1970, soit à l'âge de 5 mois 1/2, dans un tableau de détresse cardio-respiratoire.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I - MACROSCOPIQUEMENT (Docteur J. PONT)

- 1) - Absence de thymus macroscopiquement visible.
 - Absence de ganglions lymphatiques tant cervicaux que thoraciques, latéro-aortiques ou mésentériques.
 - Aspect macroscopique normal de la rate.
- 2) Le poumon gauche est le siège d'une broncho-pneumonie micronodulaire avec lésions "infarctoïdes" très intenses à la périphérie des nodules. Ces "infarcissements" sont retrouvés dans le lobe supérieur droit. Pleurésie séro-fibrineuse associée.
- 3) Très importantes lésions nécrotiques du colon : tout le gros intestin a une paroi épaisse avec aspect dépoli de la muqueuse, infiltration de la sous-muqueuse et de la musculature par de petites bulles d'air. Il existe même une ulcération, à 8 cm de la valvule de Bauhin, intéressant toute la paroi, séreuse exceptée. Pas de pneumopéritoine ni de péritonite.

II - MICROSCOPIQUEMENT (Docteur P. COUDERC)

1) Organes lymphoïdes.

- Thymus : hypoplasique, réduit à une trame réticulo-conjonctive

peuplée de fibroblastes, de quelques cellules réticulaires. Un corpuscule de Hassal atrophié est identifié.

- Moelle osseuse : l'hyperplasie des cellules réticulaires de la trame est nette. Pour le reste moelle pauvre où l'érythropoïèse est diminuée; il n'y a pas de réaction myéloïde, pas de plasmocytes ni de lymphocytes; il n'est pas identifié de façon formelle de lymphoblaste ni d'éléments lymphocytoïdes.

- Rate : absence complète de pulpe blanche; aucune ébauche de centre clair; pas de plasmocyte au niveau du parenchyme; quelques amas d'éléments lymphocytoïdes autour d'artérioles pénicillées.

- Les coupes sériées à la recherche de ganglions lymphatiques intertrachéobronchiques sont négatives.

2) Autres organes

- Foie : dilatation généralisée des sinusoides radiaires associée à une stéatose disséminée micro-vacuolaire. Dans certains espaces portes se voient des éléments mononucléaires à cytoplasme peu abondant basophile, d'allure lymphoblastique.

- Rein, Pancréas : structure histologique normale, avec les mêmes cellules lymphocytoïdes éparses dans le tissu interstitiel surtout autour des vaisseaux.

- Poumon : parenchyme truffé de foyers nécrotiques à disposition lobulaire où, à une congestion vasculaire intense et diffuse se juxtapose une alvéolite séreuse et hémorragique. Par endroits le squelette alvéolaire a disparu, remplacé par un magma nécrotique contenant des amas microbiens. Il faut souligner l'absence de polynucléaires, de cellules mononucléaires, de thrombose artériolaire et d'embol septique intra-vasculaire. Dans certaines alvéoles, aspect en nid d'abeilles, mais la recherche attentive de pneumocystis carinii reste négative.

- Coeur : aspect histologique normal.

- Colon : pneumatose kystique sous muqueuse; absence de formation lymphoïde mais quelques éléments réticulaires et lymphocytoïdes épars.

EN RESUME

Il s'agit de l'observation d'un garçon qui présente depuis l'âge de 3 mois 1/2 des infections digestives traînantes, récidivantes.

Aucune formation lymphoïde périphérique n'est retrouvée à l'examen clinique. Aucune ombre thymique radiologique n'est décelable.

Les explorations complémentaires mettent en évidence une lymphopénie majeure constante, un déficit de l'immunité humorale (hypogammaglobulinémie nette portant sur les IgG et les IgM) enfin un déficit de l'immunité à médiation cellulaire (négativité des tests d'hypersensibilité retardée et du test de transformation lymphoblastique).

L'évolution, aggravée par une réaction greffon-contre-hôte induite par des transfusions de sang, se fait vers la mort à l'âge de 5 mois 1/2.

L'enquête génétique n'ayant retrouvé aucun cas semblable dans les ascendants ou collatéraux est en faveur d'un cas sporadique.

L'étude anatomo-pathologique confirme l'hypoplasie du thymus et du système lympho-plasmocytaire. Elle retrouve par ailleurs dans de nombreux organes des éléments mononucléaires, lymphocytoïdes, témoins histologiques de la réaction greffon-contre-hôte.

O B S E R V A T I O N N° 2

BAR... Florent est né le 14 janvier 1969.

ANTECEDENTS

I - HEREDITAIRES ET COLLATERAUX.

Il s'agit du deuxième enfant d'une fratrie de trois, issus de parents non consanguins et bien portants. Le frère cadet fait l'objet de l'étude de la troisième observation. L'enquête génétique a permis de retrouver des affections très probablement semblables ayant évolué vers la mort avant l'âge de un an chez plusieurs grands oncles maternels. Son étude est détaillée ultérieurement (figure 1).

II - PERSONNELS

Florent est né à terme, après une grossesse et un accouchement normaux. Le premier cri est immédiat. Le poids de naissance est de 3100 grammes.

Aucun incident pathologique n'est à relever pendant la période néonatale.

Aucune vaccination n'a été entreprise.

HISTOIRE DE LA MALADIE

I - DEBUT DES TROUBLES.

A l'âge de 2 mois apparaît un muguet buccal qui cède rapidement au traitement antifongique. Un état fébrile fugace et une stagnation pondérale lui font suite et sont mis sur le compte d'un épisode infectieux rhino-pharyngé.

A 3 mois, l'enfant présente des signes cutanés atypiques, généralisés à l'ensemble du corps. Cette éruption est faite de papules clairsemées, de 1 à 2 cm de diamètre, séparées par des espaces de peau saine et recouvertes de fines squames. D'autres éléments, localisés à la face et à la partie supérieure du tronc, sont à type de macules.

Devant la persistance de cette éruption et l'apparition d'une hyperthermie à 40°, l'enfant est hospitalisé le 19 avril 1969 à la Clinique Médicale Infantile du C.H.U. de GRENOBLE (Service du Professeur ROGET).

II - HOSPITALISATION.

A - A L'ADMISSION.

Il s'agit d'un garçon âgé de 3 mois.

Il pèse 5600 grammes et mesure 57 cm. Son périmètre crânien est de 39,5 cm, son périmètre thoracique de 40,5 cm.

L'état général est bien conservé malgré une hyperthermie à 39°.

L'examen clinique, en plus des signes cutanés déjà décrits, retrouve un certain nombre de données. Une polypnée régulière ne s'accompagne d'aucune anomalie de l'auscultation cardio-pulmonaire. L'abdomen est discrètement ballonné et le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal. De discrets signes de rachitisme précoce sont notés. Le reste de l'examen est négatif, en particulier aucune adénopathie périphérique n'est palpable.

B - EXPLORATIONS COMPLEMENTAIRES.

- L'hémogramme fait le premier jour de l'hospitalisation met en évidence une anémie hypochrome, sans anomalie de la lignée blanche et des plaquettes. Une LYMPHOPENIE modérée mais indiscutable sera inconstamment observée

aux examens ultérieurs (Tableau II).

- Radiographie thoracique : - de face, images finement réticulées disséminées dans les deux champs pulmonaires. L'ombre cardiaque normale est surmontée par un pédicule vasculaire étroit.

- de profil, aucune ombre thymique ne s'intercale entre l'espace rétro-sternal et la trachée dans le médiastin antérieur.

- L'électrophorèse des protéines sériques, faite sur polyacétate de cellulose, révèle une hypoprotéïnémie nette avec hypogammaglobulinémie.

Protéines totales = 51 g/l; Albumine = 64 %; Alpha-1-globuline = 8 %; Alpha-2-globuline = 12,5 %; Bêta-globuline = 15,5 %; gamma-globuline = 6,5 %.

- Le dosage pondéral des immunoglobulines sériques (technique de MANCINI) chiffre ces données et objective un déficit net des IgG, plus minime des IgA. Le taux des IgM est normal pour l'âge.

IgG = 1,15 g/l (N = $4,03 \pm 1,32$, pour l'âge d'après STIEHM (178))

IgA = 0,11 g/l (N = $0,30 \pm 0,20$)

IgM = 0,44 g/l (N = $0,48 \pm 0,16$)

- Anticorps antistreptococciques normaux :

A.S.L. = 40 U.A.S.; A.S.K. = T.N.

- Anticorps viraux négatifs = grippe A et B; para-influenzae-Sendaï; adéno-virus; ornithose-psittacose-lymphogranulomatose.

- L'intra-dermo-réaction à la tuberculine est négative.

- Le myélogramme (30.4.69) montre une moelle riche, pratiquement normale. Aucun plasmocyte n'est visible. Seules frappent les modifications de type carentiel de la lignée érythroblastique : hypochromie et tendance mégakaryoblastique. Cette carence est confirmée par l'absence totale de fer médullaire :

Sidéroblaste = 0; Fer extracellulaire = 0.

Lignée granuleuse = 57 %; lignée érythroblastique = 33,2 %; lymphocytes = 7 %; lymphocytes stimulés = 2,8 % (Docteur C. BACHELOT).

- Autres examens complémentaires :

. Ionogramme sanguin normal; azotémie = 0,28 g/l
calcémie = 4,4 mEq/l; phosphorémie = 22 mg/l; phosphatases alcalines = 156 mu/l

. Hémocultures, coprocultures et prélèvements rhino-pharyngés sont stériles.

. Divers examens d'urines sont normaux : recherche de sucre, albumine, acétone; Compte d'Addis; uroculture.

	19.4.69	24.4.69	29.4.69	29.5.69	10.6.69
Hématocrite %	-	26	21	34	34
GLOBULES ROUGES/mm ³		4 160 000	3 420 000	4 250 000	4 860 000
Hb g/100ml		9,6	7,5	10,4	10,5
V.G.		0,80	0,73	0,84	0,70
Réticulocytes	29 000	88 000	111 000	13 000	-
GLOBULES BLANCS /mm ³	11 800	13 600	8 400	5 200	9 500
Polynucléaires Neutro. %	63	80,5	61	49,5	46
Eosino. %	4	2,5	10	4,5	0
Baso. %	0	0	0	0	0
Plétamyélo. %	4	0,5	0,5	0,5	0
Lymphocytes	24	3,5	8	39	54
Petits %	1,5	9,5	15	0,5	
/mm ³	2 950	1 769	1 892	2 053	5 000
Monocytes %	3,5	2,5	5	6	0
PLASMOCYTES %	0	1	0	0	0
PLAQUETTES /mm ³	475 000	410 000	400 000	220 000	-

Tableau II - Observation N° 2 : Evolution de la numération formule sanguine.

. Réaction de Borde, Wasserman et test de Nelson sont négatifs.

C - EVOLUTION

Le tableau clinique se modifie peu pendant une dizaine de jours. Les éléments cutanés s'atténuent très lentement, la courbe thermique reste élevée (38°-39°) et la polypnée persiste. Des selles légèrement diarrhéiques et la récurrence du muguet viennent compléter la séméiologie.

Dans l'hypothèse d'une infection streptococcique, qui sera cependant infirmée par les explorations complémentaires, un traitement antibiotique est institué dès le premier jour de l'hospitalisation. Il lui est associé des antifongiques et une thérapeutique martiale et vitaminée.

Tous les signes vont s'amender à partir du dixième jour de l'hospitalisation et l'enfant peut être rendu à sa famille le 6 mai 1969, avant la réception de tous les résultats biologiques.

Dans les semaines qui suivent, une discrète polypnée avec toux quinteuse réapparaît. Assez brutalement un tableau de détresse cardio-respiratoire s'installe et nécessite l'admission de l'enfant, le 10 juin 1969, au Centre Hospitalier d'ANNECY (Service de Pédiatrie du Docteur RACLE). Ce tableau peut rapidement être rattaché à une broncho-pneumopathie à bacilles pyocyaniques. Il est à noter l'absence de lymphopénie à ce stade de l'évolution (Tableau II). Une antibiothérapie adaptée au germe s'avère totalement inefficace.

Six jours après l'admission, soit à l'âge de 5 mois, l'enfant décède dans un tableau de défaillance cardio-respiratoire et syndrome hémorragique.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I - MACROSCOPIQUEMENT

Une nécropsie trop rapide n'a pas porté attention sur le thymus et les organes lymphoïdes.

Une mise en culture d'un fragment pulmonaire a retrouvé de nombreux bacilles pyocyaniques.

II - MICROSCOPIQUEMENT (Docteur B. SALLE)

Seule a été pratiquée une étude histologique du myocarde, des poumons

et du foie.

- Le myocarde est tout à fait normal, sans lésion inflammatoire ni lésion nécrotique.

- Les poumons sont le siège de lésions importantes :

1) Hémorragie intra-alvéolaire généralisée : toutes les alvéoles sont anormalement distendues et contiennent dans leur lumière un exsudat hémorragique qui se poursuit au niveau de la bronchiole terminale.

2) Les cloisons interalvéolaires sont discrètement épaissies mais ne présentent pas de lésions importantes.

3) Il existe, en certains endroits, une alvéolite purulente associée à des foyers de broncho-pneumonie. Les colorations spéciales n'ont pas permis de mettre en évidence de façon formelle son origine bactériologique.

- Dans le foie, on observe des lésions très particulières. En effet il existe de façon généralisée sur tous les prélèvements une nécrose portale extrêmement importante, avec destruction du lobule hépatique dans sa partie périportale. Les hépatocytes dans les autres territoires sont très bien conservés en dehors d'une discrète stéatose. On reconnaît très bien la veine centro-lobulaire où il existe aucune lésion.

Dans les territoires nécrotiques, il est très difficile de reconnaître les différents éléments de l'espace porte sauf en quelques endroits très privilégiés. Les canaux hépatiques ne sont plus visibles, de même que les veines portales. Quelques artères ou artérioles portales sont visibles et on n'y distingue aucune lésion, en particulier pas de thrombus visible ni d'altération pariétale. Cette nécrose est peu inflammatoire, quoique l'on observe de temps en temps quelques infiltrats de polynucléaires.

Il est difficile d'affirmer le diagnostic histologique précis de cette nécrose hépatique. S'agit-il de micro-abcès à disposition péri-portale et portale? Mais d'une part il n'existe pas de nécrose acidophile purulente sur les colorations spéciales, d'autre part les polynucléaires sont en très petit nombre. S'agit-il au contraire d'une nécrose vasculaire? Il est impossible de l'affirmer car les lésions artériolaires n'existent pas, ou du moins ne sont pas visibles.

EN RESUME

Il s'agit de l'observation d'un garçon qui présente depuis l'âge de 2 mois un muguet buccal et une éruption maculo-papuleuse atypique. Le tableau séméiologique se complètera par des épisodes fébriles transitoires, des troubles digestifs modérés et une polypnée.

Les explorations complémentaires mettent en évidence une lymphopénie modérée d'évolution variable, et un déficit de l'immunité humorale (hypogammaglobulinémie nette portant essentiellement sur les IgG).

L'évolution se fait vers la mort à l'âge de 5 mois, à la suite d'une broncho-pneumopathie à bacille pyocyanique.

Les études immunologiques et anatomo-pathologiques sont trop incomplètes pour définir de façon précise ce déficit immunitaire. Le diagnostic d'hypogammaglobulinémie avec hypoplasie thymique et lymphopénie ne peut être retenu comme le plus probable qu'après l'étude de l'observation n° 3.

O B S E R V A T I O N N° 3

BAR... Etienne est né le 19 décembre 1970.

ANTECEDENTS

I - HEREDITAIRES ET COLLATERAUX

Une enquête génétique a porté sur trois générations (figure 1).

Les parents, non consanguins, et la soeur aînée sont en bonne santé. Le frère aîné est l'objet de l'étude de l'observation N° 2.

Un examen clinique et une exploration biologique complémentaire (hémogramme, dosage des immunoglobulines sériques, tests d'hypersensibilité retardée) se sont avérés normaux chez plusieurs membres de la famille.

Du côté maternel, quatre grands-oncles de l'enfant sont décédés avant l'âge de 1 an dans le même tableau infectieux digestif et respiratoire. Aucune séméiologie semblable n'est notée chez les membres féminins.

Du côté paternel, un oncle de l'enfant est également décédé avant l'âge de 1 an, mais il n'a pas été possible d'en préciser la cause.

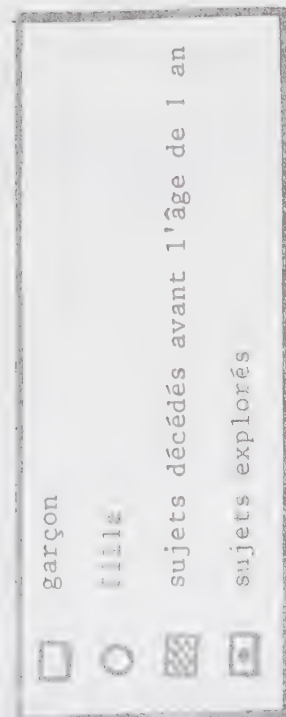
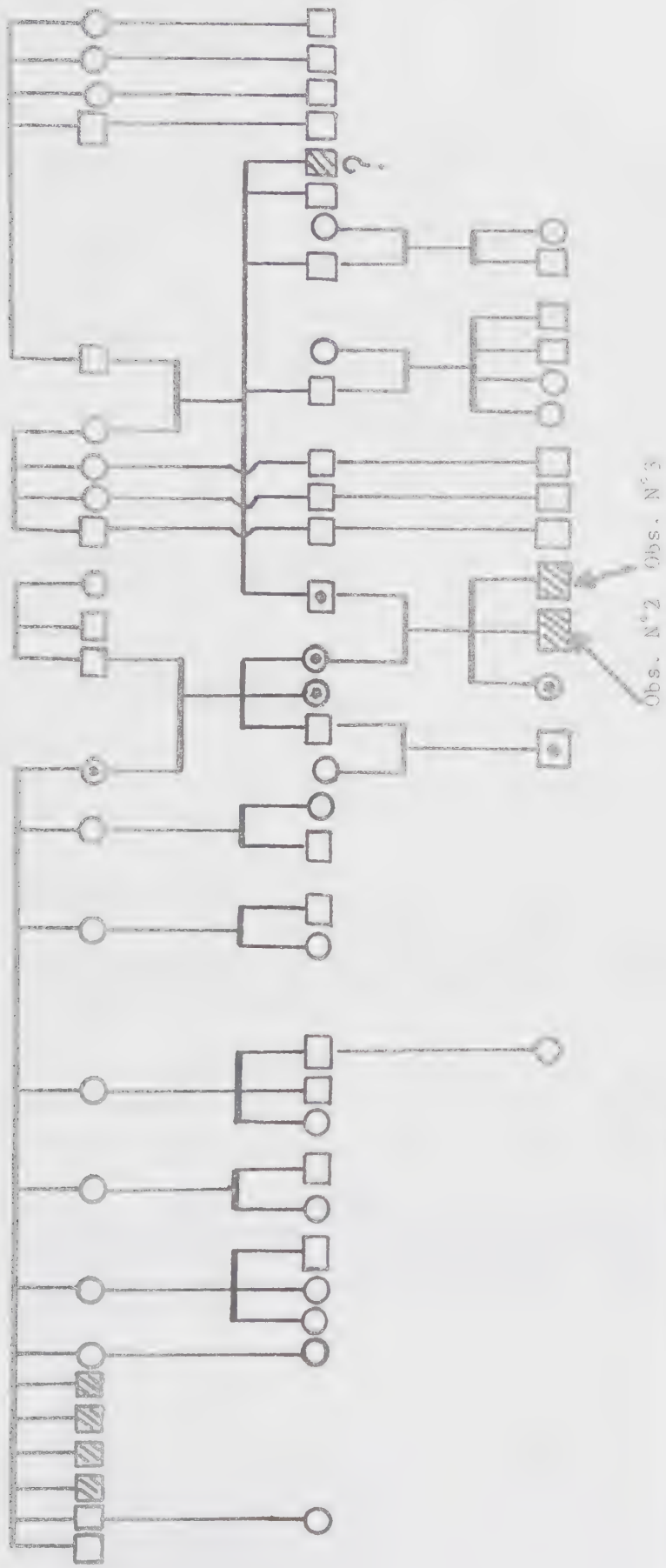


Figure N° 1 - Observations N° 2 et 3 - Arbre généalogique

II - PERSONNELS

Etienne est né à terme, après une grossesse et un accouchement normaux. Le premier cri est immédiat. Le poids de naissance est de 3080 grammes.

Aucun incident pathologique n'est à noter pendant la période néonatale.

A l'âge de 4 mois est observée une hypertrophie modérée du membre inférieur droit, sans allongement du membre, sans modification des téguments, sans anomalie radiologique osseuse.

A 5 mois la première injection de vaccin Tétracoq est administrée.

HISTOIRE DE LA MALADIE

I - DEBUT DES TROUBLES

A 5 mois 1/2 vont apparaître parallèlement des troubles digestifs et respiratoires.

Les troubles digestifs sont essentiellement représentés par des selles diarrhéiques. Plusieurs examens bactériologiques des selles vont successivement mettre en évidence du Candida Albicans, des Colibacilles 26 B 6 et des bacilles Pyocyaniques. Les prescriptions antidiarrhéiques, associées à des antifongiques et des antibiotiques à visée intestinale, n'entraînent pas d'amélioration durable.

Les troubles respiratoires sont dominés par une toux quinteuse, coqueluchoïde, traînante, sans anomalie de l'examen pulmonaire.

Des clochers fébriles fugaces viennent parfois compléter le tableau.

Devant l'aggravation de la diarrhée, l'apparition de vomissements, de refus alimentaire et d'une chute pondérale débutante, l'enfant est hospitalisé le 20 juillet 1971 à la Clinique Médicale Infantile du C.H.U. de GRENOBLE (Service du Professeur ROGET).

IJ - HOSPITALISATION

A - A L'ADMISSION

Il s'agit d'un garçon âgé de 7 mois.

Il pèse 7200 g et mesure 68 cm. Son périmètre crânien est de 43 cm.

L'état général est altéré: la température est à 37°2; le faciès est gris; les muqueuses sèches, les yeux excavés, cernés et la fontanelle déprimée sont les stigmates de la deshydratation.

L'examen clinique ne montre, par ailleurs, aucune anomalie. L'examen cardio-pulmonaire est normal. La palpation abdominale ne note ni hépatomégalie, ni splénomégalie. Aucune adénopathie périphérique n'est palpable. Les amygdales ne sont pas visibles. Au toucher pharyngien on ne sent pas de végétations adénoïdes.

Les troubles morphologiques du membre inférieur droit sont précisés par les mensurations. Il n'y a pas d'asymétrie de la longueur des segments. Le diamètre des cuisses, mesuré 4 cm au-dessus de la pointe de la rotule, est de 21 cm à droite, de 18 cm à gauche. Le diamètre des mollets, mesuré 4 cm au-dessous de la pointe de la rotule est de 18 cm à droite, de 16 cm à gauche. Le dos du pied droit est par ailleurs le siège d'un oedème ferme.

La connaissance du dossier du frère aîné fait d'emblée mettre en route, parallèlement à la rééquilibration métabolique, une exploration du système immunitaire.

B - EXPLORATIONS COMPLEMENTAIRES

- L'hémogramme, fait en début d'hospitalisation ne montre pas d'anomalies très parlantes des différentes lignées hématopoiétiques (21.7.71). La leucopénie, notée à 2 reprises les semaines précédentes, n'est pas retrouvée (Tableau III).

- Radiographie du thorax : . de face, le parenchyme pulmonaire est normal. L'ombre cardiaque est surmontée par un pédicule vasculaire étroit.

. de profil, aucune ombre thymique ne s'intercale entre l'espace rétro-sternal et la trachée, dans le médiastin antérieur.

- EXPLORATION DE L'IMMUNITE HUMORALE -

† L'électrophorèse des protéines sériques, pratiquée sur polyacétate

	6.4.71	25.5.71	8.6.71	21.7.71	29.7.71	3.8.71	6.8.71	10.8.71
Hématocrite %	34	36	33	36	36	-	39	40
G.R. /mm ³	4,6 M.	5,5 M.	5,1 M.	4,3 M.	4,2 M.	-	4,1 M.	4,3 M.
Hb g/100 ml	11,5	12,4	11,2	10,5	11,5	-	11,2	11,8
V.G.	0,78	0,66	0,70	0,88	0,92	-	0,92	0,93
Réticulocytes	-	-	-	-	-	12 000	7 000	25 000
G.B. /mm ³	7 500	4 800	4 000	8 000	11 800	10 000	10 200	4 000
Polyn. Neutro. %	35	22	36	42,5	59	75	64	44
Eosino. %	1	0	1	0	0	0	7	2
Baso. %	0	0	0	0	0	0	0	0
Métam. %	0	0	0	2	0	0	0	17
Lympho. /mm ³	4 550	3 450	2 360	3 720	4 248	2 100	1 200	920
Grands %	32	49	29	26,5	22	13	11	22
Petits %	30	25	30	22	14	9	1	1
Monocytes %	2	4	4	7	5	3	8	14
PLASMOCYTES %	0	0	0	0	0	0	0	0
PLAQUETTES /mm ³	-	-	-	N	N	79 000	62 000	75 000

Tableau III - Observation N° 3 - Evolution des hémogrammes -

de cellulose, révèle une hypoprotéïnémie avec hypogammaglobulinémie franche.

Protéines totales = 51 g/l ; Albumine = 64 % ; Alpha-1-globuline = 4,5 % ; Alpha-2-globuline = 18 % ; Bêta-globuline = 10 % ; Gammaglobuline = 3,5 %.

‡ Le dosage pondéral des immunoglobulines sériques (technique de MANCINI) chiffre ces données et objective un déficit net des IgG, modéré des IgM.

Le taux des IgA étant à la limite inférieure de la normale pour l'âge.

IgG = 1,05 g/l (N = $6,48 \pm 2,45$ pour l'âge selon STIEHM (178)).

IgA = 0,25 g/l (N = $0,41 \pm 0,20$)

IgM = 0,20 g/l (N = $0,52 \pm 0,16$)

‡ Recherche d'anticorps naturels. L'enfant est de groupe sanguin A Rhésus +. Aucun anticorps antierythrocyte anti-B ne peut être titré dans le sérum non traité ou chauffé (20 mn à 70°C.).

‡ Détermination des anticorps induits par une vaccination antérieure=

. anticorps antipoliomyélitique (type 1, 2, 3) négatifs.

. anticorps antidiphtériques : - 1/40 ui

. anticorps anti-tétaniques : - 1/500 ui

‡ Anticorps anti-streptococciques : A.S.L. = 50 u ; A.S.K. = TN.

‡ Anticorps viraux négatifs (Grippe A et B, adéno-virus, para-influenzae-sandaï, ornithose-psittacose-lymphogranulomatose).

‡ La recherche d'anticorps anti-tissus est négative (anticorps anti-nucléaires, anti-mitochondries, anti-muscle lisse, anti-estomac).

‡ Absence d'anticorps anti-erythrocytes.

- EXPLORATION DE L'IMMUNITE CELLULAIRE -

‡ La numération des lymphocytes circulants est normale en début d'évolution. Une LYMPHOPENIE est nette en fin d'évolution ($920/\text{mm}^3$).

‡ Intra-dermoréaction à la tuberculine et à la candidine sont négatives.

• ‡ L'étude de la réponse à une sensibilisation cutanée induite par

le D.N.C.B. ne peut être interprétée en raison de la rapidité de l'évolution.

* Le test de transformation lymphoblastique est pratiqué selon la micro-méthode de JUNGE, mesurant l'incorporation de la thymidine tritiée dans les lymphocytes. Le nombre de désintégrations par minute obtenu chez le malade est de 1 005 pour 100 lymphocytes/mm³, après 4 jours de culture en présence de phytohémagglutinine. Après 6 jours, il est de 705 d.p.m. pour 100 lymphocytes/mm³. La limite inférieure de la normale, calculée chez 60 témoins, est toujours supérieure à 250 000 d.p.m. pour 100 lymphocytes/mm³.

L'incorporation de la thymidine tritiée apparaît donc presque nulle chez le malade = 0,03 % (Docteur C. BENSA).

- Myélogramme (6.8.71) : moelle riche dans laquelle trois éléments frappent

1) hyperplasie de la lignée granuleuse avec présence de myéloblastes assez atypiques.

2) Présence de lymphocytes normaux quantitativement et qualitativement avec de nombreux lymphocytes stimulés. Il n'a pas été vu de plasmocytes.

3) Enfin et surtout présence en grand nombre (12 %) de cellules histiocytaïres pathologiques. Ce sont des cellules jeunes à noyau de grande taille, arrondi, ovalaire ou polycyclique, avec parfois présence de bourgeonnements. Il n'existe cependant pas de nucléoles atypiques comme on s'attendrait à le voir dans un noyau qui, par ailleurs, suggère la malignité. Le cytoplasme est en général basophile et assez large. L'allure générale est monoblastique ou histioblastique mais atypique.

Lignée granuleuse = 60,4 % : Lignée érythroblastique = 14,6 % ;
Lymphocytes = 10,2 % ; Lymphocytes stimulés = 2,8 % ; Cellules monoblastiques atypiques = 12 % (Docteur C. BACHELOT).

- Le caryotype n'a pu être interprété faute de mitoses.

- Autres examens complémentaires : . Ionogrammes sanguins normaux ;
azotémie = 0,14 g/l ; uricémie = 55 mg/l ; phosphorémie = 32 mg/l ; bilirubinémie totale = 5 mg/l ; vitesse de sédimentation = 7 mm à la 1ère heure ;
dosage du complément C'3 = 1,50 g/l.

. Divers examens d'urines sont normaux : recherche de sucre, albumine, acétone ; Compte d'Addis ; uroculture.

. Hémocultures stériles ; présence de colibacilles 26 B 6 dans les coprocultures.

. Fond d'oeil et ponction lombaire sont normaux ; électro-encéphalogramme (12.8.71) : tracé anormal, trop lent et trop pauvre dans son ensemble, avec foyer de souffrance postérieur gauche et des anomalies pointues moyennes (Docteur S. GARREL).

squelette normales.

. Electrocardiogramme normal.

. Radiographies de l'ensemble du

C - EVOLUTION

Après réhydratation par voie veineuse puis mesures diététiques appropriées, l'état de l'enfant s'améliore nettement : les courbes thermiques et pondérales se rétablissent et les selles se normalisent.

Se basant sur une impression purement clinique et devant le teint blême de l'enfant deux transfusions de sang sont administrées avant la réception des résultats complets de l'exploration immunitaire. L'enfant reçoit ainsi, les 26 et 30 juillet 1971, 50 cc de sang total, recueilli 48 heures auparavant et conservé à 4°C sur anticoagulant ACD.

A partir du 1er Août, soit 6 jours après la première transfusion, l'état de l'enfant s'aggrave à nouveau. Un ensemble de signes vient émailler l'évolution terminale :

- un syndrome fébrile, avec hyperthermie en clocher à 39-40°C, apparaît et persistera jusqu'au décès. Aucun foyer infectieux décelable ne peut expliquer ce symptôme.

- un syndrome digestif est au-devant de la scène. Les selles restent liquides pendant toute l'évolution malgré la reprise d'une diète absolue. Des colibacilles 26 B 6 sont à nouveau retrouvés dans les coprocultures.

- un syndrome cutané : la face et le thorax sont recouverts d'un exanthème morbilliforme qui se développe en larges placards à contours polycycliques. Ces éléments cutanés reposent sur une base infiltrée, donnant à l'enfant un aspect oedématié. Cet érythème diffuse aux extrémités et parallèlement tend à s'atténuer.

Par ailleurs l'enfant présente, dans les heures qui suivent l'injection de gamma-globulines, un rash érythémateux intense, fugace, prédominant à la face.

Aucun énanthème n'est noté.

- à l'examen clinique on est frappé par la présence d'une splénomégalie jamais notée antérieurement. Le foie reste de volume normal.

- un syndrome hématologique complète le tableau. Il est marqué par l'apparition d'une lymphopénie croissante ($920/\text{mm}^3$) associée à une thrombopénie modérée ($75\ 000/\text{mm}^3$).

Malgré la prescription de gamma-globulines par voie intraveineuse, d'antibiotiques à visée digestive et générale et de corticoïdes, l'enfant décède le 13 Août 1971, soit à l'âge de 8 mois, dans un tableau de défaillance cardio-respiratoire.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I - MACROSCOPIQUEMENT

A l'ouverture de l'abdomen on note la présence d'un liquide d'ascite, de moyenne importance.

A l'ouverture du thorax, on individualise un petit thymus, en position normale, bilobé. Le bloc cervical est prélevé en totalité en vue de coupes sériées.

On ne retrouve pas d'adénopathies superficielles ou médiastinales, d'amygdales et de végétations adénoïdes. Par contre quelques ganglions méésentériques péripancréatiques et latéro-aortiques sont présents.

La rate (poids = 20 g), le foie (350 g), les reins (40 et 50 g), l'intestin, les glandes surrénales, le coeur, les poumons et le cerveau apparaissent macroscopiquement normaux.

Aucune anomalie veineuse ou artérielle n'est à noter au niveau du triangle de Scarpa.

II - MICROSCOPIQUEMENT (Docteur P. COUDERC)

1) Organes lymphoïdes

. Thymus : apparaît hypoplasique, réduit à une trame réticulo-épithéliale mal différenciée. Il n'y a pas de corpuscule de Hassal. Dans le tissu conjonctif, on retrouve quelques lymphoblastes et de grosses cellules réticulaires analogues à celles observées dans les autres tissus.

. Ganglions lymphatiques : leur morphologie est des plus variables. Sur un fond commun de fibrose de la trame réticulaire, ils sont peuplés de quelques lymphocytes en amas ou encore d'éléments de taille variée souvent pourvus de noyaux dystrophiques leucémoïdes.

. Moelle osseuse : des cellules réticulaires, quelques lymphocytes, des myélocytes, des érythroblastes et des mégacaryocytes épars composent la population cellulaire de cette moelle hypoplasique.

. Rate : a un faible grossissement, la pulpe blanche apparaît sub-normale. Toutefois, l'analyse plus détaillée révèle une hypoplasie réticulaire. Hormis la présence de cellules mononucléées à gros noyau dystrophique pseudo-tumoral, la pulpe rouge est presque deshabitée par les cellules hématopoiétiques. On y rencontre également des cellules réticulaires dystrophiques, quelques érythroblastes et des lymphocytes dispersés parmi les fibroblastes.

2) Autres organes

. Intestin : dans l'ensemble, le chorion muqueux est lâche, occupé par quelques fibroblastes et histiocytes. Seul l'appendice iléo-caecal est pourvu de foyers lympho-réticulaires mal limités.

. Coeur : ici et là, le tissu conjonctif interstitiel sous-endocardique ou sous-épicaudique est infiltré de cellules rondes de taille variée, soit lymphocytes, soit lymphoblastes, soit cellules réticulaires peu différenciées ou myéloblastiques? Il n'y a pas de retentissement majeur sur les fibres myocardiques : celles-ci ne montrent que des lésions dégénératives modérées, habituellement considérées comme agoniques.

. Poumon : sur les divers prélèvements, les images sont superposables. Les lumières bronchiques sont pour la plupart obstruées par des débris alimentaires, au contact desquels on trouve quelques amas microbiens; mais il n'y a aucune réaction leucocytaire. Le parenchyme voisin est tantôt collabé, tantôt infarctoïde. Dans les lumières alvéolaires on retrouve quelques cellules rondes et des globules rouges. Les parois sont très congestives et elles sont, ici et là infiltrées par les mêmes cellules rondes que le coeur. Il en est de même des espaces conjonctifs interlobulaires et de la plèvre viscérale. Il n'a pas été mis en évidence de pneumocystis carinii.

. Foie : L'architecture est conservée. On observe quelques lymphocytes dans les espaces portes, quelques cellules réticulaires s'y ajoutent.

. Reins : les glomérules et les tubes sont normaux; discrets infiltrats interstitiels par les mêmes cellules rondes.

. Pancréas : la structure endocrine et exocrine est normale. Là encore on retrouve quelques infiltrats leucémoïdes interstitiels épars.

. Peau : discrète hyperkératose; dans le derme superficiel, congestion capillaire modérée avec manchons lymphocytaires.

. Testicule, muscle strié, hypophyse sont normaux.

. Les vaisseaux fémoraux sanguins sont normaux ; le paquet fémoral contient un lymphatique de grande taille, sans doute ectasié.

EN RESUME

Il s'agit de l'observation d'un garçon qui présente, depuis l'âge de 5 mois, des infections digestives et respiratoires récidivantes.

Aucune formation lymphoïde périphérique n'est retrouvée par l'examen clinique.

Aucune ombre thymique radiologique n'est décelable.

Les explorations biologiques objectivent une lymphopénie d'apparition retardée, un déficit de l'immunité humorale (déficit en immunoglobulines IgG et IgA ; absence d'anticorps circulants) et un déficit de l'immunité à médiation cellulaire (négativité des tests d'hypersensibilité retardée et de transformation lymphoblastique).

L'évolution se fait vers la mort, à l'âge de 8 mois, dans un tableau de réaction greffon-contre-hôte, induite par des transfusions de sang.

L'enquête génétique, retrouvant un cas semblable chez le frère aîné et probablement chez plusieurs grands-oncles maternels, permet de retenir un mode de transmission récessif, lié au chromosome X.

L'étude anatomo-pathologique confirme l'hypoplasie du thymus et du système lympho-plasmocytaire. Elle retrouve, par ailleurs, dans le tissu interstitiel de nombreux organes, des infiltrats de cellules rondes, de taille variée, mononucléés et prenant par endroits un aspect leucémoïde. Ces éléments difficilement classables, sont les témoins histologiques les plus caractéristiques de la réaction greffon-contre-hôte.

Observation N°	Sexe	Géné- tique	Age debut	IgG: IgA: IgM: A.C. g/l	Lympho 3 /mm ³	HSR	TIL	Age décès	Ana- Path.	Remarques
1	M	-	3m½	1,7: 0,5: 0,25	26	-	-	5 m ½	+	Réaction greffon- contre-hôte après transfusion
2	M	+	2 m	1,15: 0,11: 0,44	1 768:	:	:	5 m	-	
3	M	+	5m ½	1,05: 0,25: 0,20: -	920	-	-	8 m	+	Réaction greffon- contre-hôte après transfusion.

Tableau IV - Résumé des Observations personnelles -

C H A P I T R E I I

O B S E R V A T I O N S D E L A L I T T E R A T U R E

C'est assez arbitrairement qu'il semble possible de diviser l'histoire de l'hypogammaglobulinémie avec hypoplasie thymique et lymphopénie en trois grandes phases.

La première période, "historique", débute en 1950 et permet l'individualisation anatomo-clinique de cette nouvelle entité.

La seconde période, ou phase d'approfondissement de la maladie, tente un essai de synthèse génétique, clinique et anatomique. Quelques aspects particuliers de l'affection sont soulignés. C'est à ce stade qu'est mise en évidence la dualité de l'atteinte des systèmes immunitaires humoraux et cellulaires. La faiblesse des moyens d'exploration de l'époque explique que de nombreuses observations restent incomplètes.

La troisième période, ou stade actuel, ne pourrait sembler que l'aboutissement de la précédente. L'amélioration des techniques de l'exploration immunologique aboutit à un démembrement des déficits immunitaires primitifs. Surtout une meilleure connaissance de leur physiopathologie débouche sur les premières tentatives thérapeutiques. Parallèlement, la mise en évidence de

l'histo-comptabilité tissulaire permet les actuels succès des greffes de moelle.

Plus de 70 observations de la littérature ont pu être analysées. Un tel nombre interdit de les rapporter de façon détaillée mais leur analyse peut être colligée sous forme de tableaux. Il n'a été retenu que les cas peu discutables de déficits immunitaires combinés. Ceci explique qu'un certain nombre d'observations publiées antérieurement comme tel ont été volontairement déplacées de cette entité actuellement bien définie. Il est également certain que ce chiffre reflète mal la fréquence de l'affection. Il est en effet probable qu'un grand nombre d'observations de cette maladie, de connaissance récente, n'a jamais été publié comme en témoignent les enquêtes génétiques faites devant les cas déclarés.

I - PERIODE D'INDIVIDUALISATION DE LA MALADIE

Ce sont deux auteurs suisses, GLANZMANN et RINIKER (73), qui individualisent, pour la première fois en 1950, la maladie sous le terme de "lymphocytophtisie essentielle". Cette affection, observée chez deux nourrissons, se caractérise cliniquement par un syndrome infectieux dominé par un muguet buccal extensif, des infections respiratoires et auriculaires récurrentes, et qui entraîne une hypotrophie. Biologiquement, une lymphopénie nette est présente d'emblée chez le premier enfant, de façon retardée chez le second. L'évolution se fait rapidement vers la mort avant l'âge de 6 mois. L'étude histo-pathologique révèle une aplasie extrême lymphoplasmocytaire de tous les organes lymphoïdes.

AMLIE (6) rapporte à son tour une observation comparable mais trop incomplète.

DONOHUE (50) et KOSENOW (110) complètent les données anatomiques précédentes en constatant une aplasie du thymus, non notée antérieurement. L'observation d'"alymphocytose" de DONOHUE se singularise, par ailleurs, par le début tardif de la maladie (2 ans et 3 mois), qui évolue très rapidement vers la mort.

II - PERIODE DE SYNTHESE

TOBLER et COTTIER (183) inaugurent cette phase en complétant de manière décisive les descriptions antérieures. Ils mettent en évidence, chez un frère et une soeur de chacun des deux cas princeps de GLANZMANN, une absence de gamma-globulines. Un nouveau synonyme de la maladie apparaît alors : "alymphocytose avec agammaglobulinémie".

Toujours en Suisse, deux cas semblables sont rapportés, à la même époque, par HITZIG (92). C'est ainsi que s'explique le terme couramment utilisé dans la littérature anglo-saxonne d'"agammaglobulinémie de type suisse".

La première observation française est décrite par JEUNE (105) en 1959 et fait l'objet de la thèse de FREYCON (61) : "aplasie lymphoplasmocytaire avec alymphocytose et hypogammaglobulinémie".

De nombreux autres cas sont, par la suite, observés. Certains points particuliers de l'affection sont mis à jour. Ainsi le mode de survenue dans un tableau de vaccine ou de bécégite généralisées permet de rattacher à ce déficit immunitaire plusieurs observations antérieurement décrites (5, 25, 59, 103, 111, 177, 189, 194). D'autres soulignent quelques aspects évolutifs en particulier la possibilité de pneumonie à pneumocystis carinii (5, 25, 145, 166). Enfin plusieurs cas récents ont été rattachés à cette période du fait de l'insuffisance de leur étude immunologique (51, 101, 104, 113, 152, 184).

Les principales données de l'ensemble de ces observations sont résumées dans le tableau V.

Année	Auteurs	Sexe	Géné- tique	Age début	IgG, IgA, IgM, A.C. en g/l	Lymphocytes mm^3	Age décès	Ana- Path.	Remarques
1958	TOBLER R. (183) cas N° 1	M	+	1 se ^m .	$\chi = 0$	266	7 m	+	
1953	KEIDAN S.E. (109)	F	+	2 sem.	$\chi = 0$	134	3m $\frac{1}{2}$	- +	Vaccine généralisée
1955	KOZINN P.J. (111)	M	-	4 m	$\chi = 0$	600	5 m	- +	Vaccine
1957	SOMERS K. (177)	M	-	4 m	$\chi = 0$	1885	7 m	- +	Vaccine
1958	HITZIG W.H. (92) cas N°1	M	-	2 m $\frac{1}{2}$	0,99: 0 : 0 : -	80	19 m	+	Syndrome hémolytique éтанurique terminal. nécrose corticale.
	cas N° 2	M	-	6 m	0,25 : 0 : 0 : -	714	8 m $\frac{1}{2}$	+	
1959	JEUNE M. (105) FREYCON F. (61)	F	+	3 m	$\chi = 0$	104	5 m	+	
1963	BERNARD R. (18)	M	+ -	3 m $\frac{1}{2}$	$\chi = 2,20$	450	10m $\frac{1}{2}$	-	
1963	BOUTON M. (25)	M	-	6 sem.	0,2 : - : - : $\searrow$	630	7 m	+ -	Bécégite pneumonie à p.c.
1963	FLEWETT T. (59)	M	-	7 m $\frac{1}{2}$	$\chi = 0,05$	621	8 m	+	Vaccine
1963	JARKOWSKI T. (103)	F	-	2m $\frac{1}{2}$	$\chi = 2,9$	1722	3 m	+ -	Vaccine

Année	Auteurs	Sexe	Géné- tique	Age début	IgG IgA IgM en g/l	A.C.	Lymphocytes /mm ³	Age décès	Ana- Path.	Remarques
1963	WHITE C. (194)	M	-	6m½	$\chi = 1,9$		1 000	8 m	+	Vaccine Greffe cellule hépa- tiques et spléniques
1963	SACREZ R. (166)	M	-	1 sem	1,3 : 0 : 0 :	-	413	12 m	+	Pneumonie à Pneumocys- tis Carinii
1964	ALLIBONE E. (5)	M	+	2 m ½	$\chi = 1,20$	-	680	6 m	+	Vaccine Pneumonie à P.C. Greffe moelle + thymus
1964	BONNEVIER J. (24)	M	+	4 m	↗ : ↗ : 0		1176	6m½	+	
1965	MARIE J. (119)	M	+	2 m	↗ : 0 : 0 : -		1248	7 m	+	
1965	VILLERIN P. (189) VESLOT J. (188)	M	+	4m½	↗ : 0 : 0 :		2100	5m½	+	Bécégite Plasmocytose médullaire
1966	FULGINITI V.A. (64) cas N°3	F	+	7 sem	0 : 0,08 : 0,16		5130	9m	+	Plasmocytose médullaire Sœur : hypoplasie thy- mique avec hyperglobu- linémie
1966	HOOFST C. (98)	M	+	2 m	↗ : ↗ : ↗ : -		1840	9m½	+	
1966	PATTERSON J. (145)	F	+	3 m	1,59 : 0 : 0 : -		230	18 m	+	Pneumonie à P.C.
1966	WIGGER H. (195)	M	+	8 m	0 : ↗ : ↗		234	10 m	+	Adénovirus (foie, pou- mon, cerveau, cœur)

Année	Auteurs	Sexe	Géné- tique	Age début	IgG IgA IgM A.C. en g/l	Lymphocytes /mm ³	Age décès	Ana- Path.	Remarques
1967	THOMPSON E. (182)	M	-	1 m	1 : 0,09 : 0,33	3000	4 m	+	
1968	DOOREN L.J. (51) cas N°1	M	+	1 m	↗ : 0 : 0	600	11 sem	+	Réaction de greffon- contre-hôte, spontanée ?
1968	JACOBS J.C. (101)	M	+	1 m	2,75 : 0 : 0	1200	3m½	+	Défaut du complément Anomalies chromosomi- ques
1968	JEAN R. (104)	F	+	3 m	↗ : ↗ : 0	460	6 m	+	Protéinose alvéolaire Inclusion cytomégalique pulmonaire
1969	LAMVIK J. (113) cas N° 2	M	+	3 m	γ = 0	1300	7m½	+	Lymphosarcome de la rate
1969	PUJOL M.T. (152) cas N° 5	F	+	6 m	0,7 : 0,21 : 0,10	95	6m½	+	Neutropénie Syndrome hémorragique terminal.
1969	TUNG K.S. (184)	F	-	10sem	N : ↗ : 0 -	1000	2m½	+	Infiltrats lymphopro- lifératifs (moëlle, thymus, ganglions)

- TABLEAU V -

III - PERIODE ACTUELLE

GITLIN (70, 71) fait le lien avec la période précédente. Il propose en effet une synthèse génétique, clinique et biologique de l'affection, qui permet de nettement l'individualiser des autres déficits en immunoglobulines. Le trouble de l'immunité à médiation cellulaire y est mis en exergue par l'étude de l'hypersensibilité retardée (H.S.R.) et du rejet des allogreffes.

L'affinement des techniques de laboratoires, avec en particulier l'introduction du test de transformation lymphoblastique (T.T.L.) complète la description immunologique.

C'est surtout au cours de cette période que l'on assiste à l'application de certaines connaissances mises en évidence expérimentalement. Les premières tentatives thérapeutiques prennent jour et s'améliorent progressivement jusqu'aux succès actuels (8, 46, 67, 84).

La particularité évolutive que représente la survenue d'une réaction greffon-contre-hôte est soulignée primitivement par HATHAWAY (87, 88, 89) et est retrouvée ultérieurement par d'autres auteurs (51, 91, 97, 112, 134, 170).

Les observations de la période actuelle sont résumées dans le tableau VI.

Année	Auteurs	Sexe	Géné- tique	Age début	IgG IgA IgM g/l	Lympho /mm ³	HSR TTL	Age d'écès	Remarques
1962	ROSEN F. (159) GITLIN D. (70)	M	-	3 m	$\chi = 2,20$	600	- : -	17 m	Grefte thymus ; IDR Candidine : +
1965	HITZIG W. (93) cas N° 1	F	+	4 m	$\chi \pm 1$	650	- : -	6m $\frac{1}{2}$	Grefte thymus + moëlle
	cas N° 2	F	+	1er j	N	450	- : -	5 m	Grefte thymus + cellules hépa- tiques ; A.C.S +
1966	ROSEN F. (160)	M	+	3 sem	2,2: 0 : 0	297	- : -	7m $\frac{1}{2}$	Grefte thymus + moëlle : HSR : + chimerisme lymphocytaire.
1966	BETHENOD M. (22)	F	-	1er j	1,06: $\nearrow$: $\nearrow$: $\nearrow$: -	61	- : -	9 m	Grefte thymus. Pneumonie à P.C.
1966	HATHAWAY W. (87)	M	-	3m $\frac{1}{2}$	$\nearrow$: $\nearrow$: $\nearrow$: $\nearrow$: $\nearrow$: -	1400	- : -	4m $\frac{1}{2}$	Réaction greffon-contre-hôte (G.V.H.R.) après transfusion.
1966	HARBOE M. (86)	M	-	2 sem	0,7: 0 : 0 : -	96	- : -	6 m	Grefte thymus ; IgG, IgM monoclonales
1966	MARIE J. (120)	M	+	1er j	N : $\nearrow$: 0	360	- : -	1m $\frac{1}{2}$	Grefte thymus
1966	MATSANIOTIS N. (123)	F	-	1er j	$\chi = 0$	2000	- : -	5m	Pneumonie à P.C.
1966	SCHALLER J. (168)	M	-	3m	I,75: 0,04: 0,34:-	1200	- : -	9m	

Année	Auteurs	Sexe	Géné- tique	Age début	IgG IgA IgM g/l	A.C.	Lympho /mm ³	HSR TTL	Age décès	Remarques
1967	HAWORTH J. (90) cas N° 3 cas N° 4 cas N° 11	M	+	2m			770		3m	Pneumonie à cellules géantes
		M	+	1 sem	0 : 0 : 0,6 : -	-	720	: - :	6m $\frac{1}{2}$	
		M	-	2m	0,5: 0,2: 0 : -	-	1680	: + : -	5m	D.N.F.B. = + Pneumonie à P.C.
1967	HATHAWAY W. (88)	M	-	9m	2,16:0,06:0,14:		750	: - : -	11m $\frac{1}{2}$	Vaccine G.V.H.R. après transfusion
1967	BERG T. (17)	F	-	3 sem	1,5 : 0,03:0,06: -	-	200	: - :	4m	Bécégite
1967	BUCKLEY R. (28)	M	-	4m	0,18:0,24:0,38: -	-	411	: - :	9m	Pneumonie à P.C.
1967	MILLER M. (134, 135)	M	+	2sem	1,6 : 0 : 0,24:		1740	: - : -	2m $\frac{1}{2}$	Greffe de moëlle incompatible : T.T.L.+; H.S.R.-; G.V.H.R.
1968	DOOREN L. (51)	M	+	1m	↗ : 0 : ↗ : -	-	1700	: - : +	7m	Greffe thymus + moëlle : G.V.H.R. Pneumonie à P.C.
1968	GATTI R. (67) MEUWISSEN H. (128) cas N° 1	M	+	4m	2 : 0,02: 0,2: -	-	<2000	: - : -		Greffes moëlle compatible : Reconstitution immunologique totale.

Année	Auteurs	Sexe	Géné- tique	Age début	IgG IgA IgM g/l	A.C.	Lympho /mm ³	H.S.R.	TTL	Age décès	Remarques
1968	HENNEQUET A. (91)	M	+	1er j	N : 0 : 0		655	:	-	22 j	Grefe de moëlle incompati- tible : G.V.H.R.
1968	HONG R. (97)	M	-	2m	0,2: 0,05:0,04:	-	700	:	-	8m	Grefe thymus + cellules hépatiques + sang maternel: G.V.H.R. ; TTL : +
1969	COLE R.B. (94) cas N° 1	M	+	8 j	$\chi = 5,8$	:	459	:		2m $\frac{1}{2}$	Pneumonie à cellules géantes
	cas N° 2	F	+	2m	2,5: 0 : 0 :	-	270	:	-	8m $\frac{1}{2}$	Grefe de thymus Pneumonie à P.C.
1969	DE KONING J. (46)	M	-	2m $\frac{1}{2}$	2,6: 0 : $\nearrow$:	-	1800	:	-		Grefe thymus + moëlle compatible : succès total
1969	GITHENS J. (69)	M	+	1m	1 : 0,05:0,07:		3000	:	-	4m	Chimerisme lymphocytaire Grefe cellules hépatiques
1969	GREENBERG A. (64)	M	+	8m	0,75:0,14:0,4 :	+	3000	:	-	10m	Grefe thymus + cellules hépatiques
1969	KRETSCHMER R. (112)	M	-	3m	2,6 :0,23:0,18:	-	1000	:	-	6m	Grefe de moëlle incompati- tible : G.V.H.R.
1969	PUJOL T. (152) cas N° 2	M	+	1m	$\nearrow$: $\nearrow$: $\nearrow$:	-	1000	:	-	4m	Neutropénie

Année	Auteurs	Sexe	Géné- tique	Age début	IgG	IgA	IgM	A.C.	Lympho /mm ³	HSR	TTL	Age décès	Remarques
1969	PUJOL M.T. (152) cas N°3	M	+	3sem	0,5	: 0	: 0	: -	264	: -	: -	6m	Grefe moelle incompatible Pneumonie à P.C.
1970	AMIRAN A. (8)	F	-	2sem	7	: 0,02:0,02:	-	-	200	: -	: -		Grefe moelle compatible: succès total.
1970	BERNUTH G. (19)	M	+	3m	0,44	: 0,52:0,38:	-	-	<2000	: -	: -	5m	Pneumonie à P.C. Maladie de HODGKIN
1970	MCCRACKEN G. (124)	M	+	5m	1,4	: 0,14:0,60:	-	-	1000	: -	: -	7m	Septicémie à mycobacté- rium kansasii.
1970	SCHWITZ J. (170)	M	+	4m	0,5	: 0	: 0,27:	-	1000	: -	: -	8m	G.V.H.R. après transfusion Pneumonie à P.C.
1971	FLAD H.D. (58) cas N° 1	M	+	2sem	7	: 1,6	: 0,07:	-	<2000	: -	: -		Grefe thymus + atmosphère stérile : survie à 1 an
	cas N° 2	M	+	2 sem	1,7	: 0,10:0,10:	±	-	<2000	: -	: -		Grefe moelle incompati- ble + atmosphère stérile : survie à 1 an
1971	GREENWOOD R. (82)	F	-	1er j	0,79:	0	: 0,10:	-	1800	: -	: -	6m $\frac{1}{2}$	Pneumonie à P.C. Perforation d'ulcère duo- dénal.

- TABLEAU VI -

C H A P I T R E I I I

E S S A I D E S Y N T H E S E

L'étude des trois observations personnelles comparées aux soixante dix relevées dans la littérature permet de proposer un essai de synthèse. Seuls les aspects étiologiques, génétiques, cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques de l'hypo-gammaglobulinémie, avec hypoplasie thymique et lymphopénie, sont abordés dans ce chapitre. Une place à part est faite ultérieurement à la particularité évolutive que représente la réaction greffon-contre-hôte, aux problèmes nosologiques et aux perspectives thérapeutiques.

I - E T U D E E T I O L O G I Q U E E T G E N E T I Q U E

- Répartition géographique :

Les premières descriptions des auteurs suisses semblaient localiser l'affection dans un secteur géographique réduit. Les publications ultérieures, la disparition des multiples synonymes et l'uniformisation des techniques immunologiques ont montré qu'il s'agit, en fait d'une maladie ubiquitaire.

- Sexe :

La prépondérance du sexe masculin apparaît indiscutable. En effet, 3 enfants atteints sur 4 sont des garçons. Ce fait est en partie expliqué par le mode de transmission héréditaire de la tare.

- Antécédents obstétricaux :

Les circonstances de la grossesse et de l'accouchement sont le plus souvent sans particularité notable.

Le poids de naissance, lorsqu'il est précisé, est normal.

- Antécédents héréditaires et collatéraux :

Cet aspect de la question est beaucoup plus intéressant à aborder.

Les 73 malades appartiennent à 63 familles.

a) Dans 35 % des cas, on retrouve un déficit immunitaire semblable, de façon certains ou très probable, chez plusieurs ascendants ou collatéraux de sexe masculin.

Dans 11 % des cas, de tels antécédents^{sont} notés aussi bien chez les sujets de sexe féminin que masculin. Mais il existe par ailleurs une consanguinité plus ou moins étroite chez les parents.

Dans 12,5 % des cas, l'enquête génétique aboutit aux mêmes résultats, sans notion de consanguinité.

Chez l'ensemble de ces malades, l'origine héréditaire du déficit apparaît donc certaine. Le mode de transmission est plus souvent récessif lié au chromosome X, qu'autosomique récessif.

Pour HOYER (99), le type suisse de GLANZMANN (73) correspond à la forme autosomique récessive, alors que le déficit initialement décrit par GITLIN (70) est lié au sexe. Cette dernière forme se différencierait également par un trouble immunologique moins marqué et par une évolution plus lente. Au cours de cette étude, ces différences n'apparaissent pas évidentes.

b) L'étude des antécédents du malade de BERNARD (18) ne retrouve qu'une consanguinité éloignée.

c) Enfin dans 40 %, aucun antécédent semblable n'est noté chez les ascendants ou collatéraux.

On est alors en droit de parler de formes sporadiques.

- A cet aspect génétique, on peut rattacher l'étude du caryotype qui n'est pratiquée que dans quelques observations. Dans de nombreux cas, en effet, l'étude chromosomique ne peut être interprétée en raison de l'absence de mitoses des rares lymphocytes prélevés. Seul JACOBS (101) signale une anomalie consistant en un nombre très élevé de cassures chromosomiques. Il faut mettre à part les

constatations de chimérisme lymphocytaire XX - XY, observées chez des garçons de façon spontanée (107, 69), ou induite par le traitement amenant des lymphocytes d'un donneur de sexe féminin (8, 128). Ces observations servant d'argument à une hypothèse physio-pathologique rapportée par ailleurs.

II - ETUDE CLINIQUE

- DEBUT

= Age de survenue des premiers symptômes.

Age en mois	1	2	3	4	5	6	7	8	9	27
Nombre de cas	24	12	15	10	3	4	-	3	1	1(50)

- TABLEAU VII -

Le début des troubles est précoce puisque dans 70 % des cas il se fait avant le 3e mois, et dans 94 % des cas avant le 6e mois.

Il est habituel de souligner l'intervalle libre qui sépare la naissance de la date d'apparition des premiers signes cliniques. La protection de l'enfant est à ce stade assurée par les immunoglobulines d'origine maternelle. Cet intervalle libre est loin d'être constant comme le soulignent les 15 observations où les premières manifestations ont commencé dès les premiers jours de vie.

Il faut également noter qu'il n'existe pas de parallélisme entre l'extrême précocité du début et la rapidité évolutive.

- Mode de début

Il est loin d'être univoque, et le plus souvent très progressif.

La diarrhée est le signe d'appel le plus fréquemment observé (35 %).

Elle est parfois associée à des vomissements. Ces troubles digestifs entraînent une stagnation pondérale puis une hypotrophie.

Les signes respiratoires peuvent également inaugurer la scène (22 %), et se manifestent essentiellement sous la forme d'une toux sèche, coqueluchoïde.

Le muguet buccal est souvent révélateur.

Le début des troubles se manifeste plus rarement sous la forme d'infections auriculaires ou méningées (64).

Souvent associés, ces signes n'ont aucun caractère pathognomonique et expliquent le retard avec lequel est évoqué le diagnostic.

Deux autres modes de début méritent d'être individualisés :

1) Les vaccines extensives (5, 59, 88, 103, 109, 111, 177, 194). C'est l'évolution locale de la lésion vaccinale qui alarme par son caractère nécrotique, extensif, chronique. Les autres signes de l'affection viennent plus tard compléter le tableau.

On peut leur rattacher les observations de bécégites généralisées (17, 25, 188, 189).

2) Le début purement biologique est une découverte d'examen systématique, avant toute symptomatologie clinique. Une telle éventualité ne peut se concevoir que dans un contexte familial connu de déficit immunitaire (91, 93).

- PERIODE DE PLEINE EVOLUTION

Progressivement s'installe un tableau polymorphe, dont la particularité essentielle est son évolution chronique, à rechutes, insensible aux thérapeutiques habituelles.

- Signes généraux.

. La fièvre est pratiquement toujours notée à un moment donné de l'évolution. Les processus infectieux microbiens, viraux ou mycosiques ne permettent pas toujours de l'expliquer.

. L'hypotrophie, essentiellement pondérale, est de règle. La cachexie terminale engendrée par les troubles digestifs, les difficultés alimentaires et les processus infectieux récidivants, se rencontre dans près de 2/3 des cas.

- Signes digestifs :

. La diarrhée est un symptôme majeur (60 % des cas). Les coprocultures répétées mettent parfois en évidence des germes figurés (colibacilles ou pseudomonas aeruginosa), ou des levures (Candida albicans). Ce qui doit attirer l'attention est son mode chronique, rebelle aux mesures diététiques. Le substratum de ces troubles intestinaux semble être l'absence d'immunoglobuline sécrétoire IgA, le syndrome de malabsorption souvent observé, ne lui étant que secondaire (70, I66).

. Les vomissements sont beaucoup moins fréquents.

- Signes respiratoires :

Ils représentent un autre volet important de la maladie (65 %). Une toux sèche, quinteuse, rebelle s'accompagne parfois d'une polypnée.

Elle peut être révélatrice d'une pneumopathie bactérienne (notamment à bacille pyocyanique) ou virale.

Beaucoup plus caractéristique d'un déficit immunitaire est la survenue d'une pneumonie à pneumocystis carinii (5, I9, 22, 25, 28, 34, 5I, 82, 90, I23, I45, I52, I60, I70). Dans près de 20 % des cas, ce parasite, peu pathogène sur un organisme sain, peut entraîner une pneumopathie dont la séméiologie fonctionnelle et radiologique sévère contraste avec l'absence de symptomatologie physique. Son diagnostic biologique est difficile en l'absence de biopsie pulmonaire. L'évolution se fait rapidement vers la mort si un traitement approprié ne lui est pas opposé (I53). Le diagnostic est souvent une surprise de l'examen anatomo-pathologique.

Dans le même cadre, on peut observer des pneumonies à cellules géantes (90), ou des inclusions cytomégaliqes pulmonaires (IO4).

- Candidose buccale :

Le muguet, noté I fois sur 3 est rarement extensif. Son caractère

rebelle au traitement antifongique doit attirer l'attention.

- Signes cutanés :

. L'exanthème morbilliforme est un signe assez fréquemment décrit (20 % des cas). De survenue précoce, et semble-t-il spontanée dans quelques observations, il apparaît beaucoup plus souvent dans les heures ou les jours qui précèdent la mort. Dans ce dernier cas, il représente toujours un stigmate de la réaction greffon-contre-hôte.

. L'éruption prend parfois la forme de macules nummulaires ou lenticulaires semblables à celles décrites dans l'observation N° 2.

. Une candidose cutanée ou des erythèmes de type varié peuvent résumer la séméiologie dermatologique.

. Une infiltration oedemateuse ferme accompagne volontiers ces signes, réalisant un véritable sclérème.

- Autres signes :

Des infections rhino-pharyngées ou auriculaires apparaissent plus rares.

Des convulsions ou un ictère surviennent dans quelques cas en phase terminale, mais sont également à rattacher au tableau de réaction greffon-contre hôte.

- Signes physiques

L'examen clinique doit être centré sur l'étude des organes lympho-
des =

. ganglions : l'absence d'adénopathies périphériques palpables frappe l'attention dans ce contexte d'infections récidivantes. La présence de micro-adénopathies est cependant possible en début d'évolution (73, 105, 119, 183). Le cas de BERNUTH (19) est à individualiser en raison de la survenue d'une maladie de HODGKIN en cours d'évolution.

. amygdales : leur absence est au même titre, un excellent signe, facile à rechercher. Il en est rarement fait mention dans les observations publiées.

. rate : la constatation d'une splénomégalie, en dehors d'un contexte de réaction greffon-contre-hôte, est exceptionnelle (18, 50, 90, 182). Une hépatomégalie, généralement modérée est par contre plus fréquente.

. On peut rattacher à ce cadre l'étude du thymus par l'examen radiologique. L'interprétation des clichés est souvent délicate, mais l'incidence de profil, indispensable, montre qu'aucune opacité ne s'intercale dans le médiastin antérieur entre la trachée et l'espace retro-sternal.

Le tableau clinique des déficits immunitaires combinés associe donc un ensemble de symptômes variés, non pathognomoniques. C'est le caractère récidivant, chronique des troubles digestifs, respiratoires ou cutanés qui doit attirer l'attention et mettre en route une exploration complémentaire.

III - ETUDE BIOLOGIQUE

I) Hémogramme.

- Erythrocytes

Aucune anomalie de la lignée rouge n'apparaît statistiquement significative en début d'évolution.

Par contre, en phase terminale, on peut observer une anémie aplastique (182) pouvant s'intégrer dans le cadre d'une G.V.H.R. (87,89). Un syndrome hémolytique compliqué d'anurie mortelle, est rapporté par HITZIG (92).

- Leucocytes

Leur taux est fréquemment abaissé, essentiellement en raison de la diminution des lymphocytes circulants.

. Une neutropénie n'est franche ($< 2\ 000/\text{mm}^3$) que dans 2 observations (152), en dehors de la phase terminale.

. La LYMPHOPENIE représente un signe majeur. Selon les normes habituellement admises, elle n'apparaît indiscutable, durant la première année de vie, que si le taux des lymphocytes est inférieur à $2\ 000/\text{mm}^3$.

Lymphocytes /mm ³	Inf. à 500	500 à 1000	1000 à 1500	1500 à 2000	sup. à 2000
Nombre de cas	25	23	5	15	5

TABLEAU VIII

Le taux minimum de lymphocytes/mm³ des diverses observations est reporté dans le tableau VIII.

Certains points doivent être soulignés :

a) Il apparaît évident que seul un taux chiffré doit être accepté.

b) La lymphopénie apparaît inconstante, puisque dans 5 observations authentiques, elle n'est pas présente (64,69, 84, 182, 188). Le taux dans ces derniers cas, n'a cependant pas été contrôlé.

c) Son caractère variable est important. Ce stigmate biologique peut, en effet, s'atténuer et parfois disparaître. Mais habituellement, il s'aggrave toujours en fin d'évolution.

d) Sa survenue souvent retardée (25 % des cas) est également à connaître. Ceci sous-entend qu'en pratique plusieurs numérations successives sont nécessaires avant de réfuter le diagnostic.

- Plaquettes

La lignée plaquettaire est parfois atteinte en phase terminale d'une réaction greffon-contre-hôte.

2) Myélogramme

Un signe notable de l'affection est représenté par une diminution inconstante des lymphocytes médullaires.

L'absence de plasmocytose médullaire est une constatation beaucoup plus caractéristique, mais qui ne peut être affirmée qu'après une lecture patiente de plusieurs prélèvements. Il convient cependant de noter son inconstance. Dans plus de 12 % des cas une plasmocytose médullaire modérée mais indiscutable est notée (8, 51, 64, 91, 119, 120, 152, 188).

3) Exploration de l'immunité humorale

- Etude des immunoglobulines

Elle représente un temps fondamental de l'exploration des déficits immunitaires combinés. On ne doit plus se contenter, comme dans plusieurs observations anciennes, de la constatation trop grossière d'une hypogammaglobulinémie sur le tracé électrophorétique. L'immunoélectrophorèse a elle-même été supplantée par le dosage quantitatif des diverses classes d'immunoglobulines. Ainsi est mis en évidence un DEFICIT CONSTANT EN IMMUNOGLOBULINES.

Plusieurs remarques sont à faire à ce sujet :

a) Les taux des sujets malades doivent être comparés à des normes préalablement établies chez des témoins, en fonction de l'âge et du sexe. Ceci souligne l'impossibilité d'interprétation de cet examen à la période néo-natale.

b) Les techniques actuelles ont montré que le déficit n'est jamais total. Le terme d'agammaglobulinémie apparaît donc excessif.

c) Ce déficit est le plus souvent global. En effet, dans 80 % des cas où le dosage a été effectué, le taux des trois principales immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) est abaissé.

d) Cependant, il est parfois dissocié. Dans 16 % des cas, il ne porte que sur deux classes d'immunoglobulines. Le taux normal des immunoglobulines IgG dans quelques unes de ces dernières observations est probablement à rattacher à leur origine maternelle (8, 58, 91, 120, 184). Deux fois (19, 58), une seule classe d'immunoglobuline est isolément atteinte.

- Etude des anticorps circulants

L'absence d'anticorps naturels ou acquis représente un autre signe majeur de la maladie, confirmant l'atteinte de l'immunité humorale. Sa constance ne peut être remise en question par le faible taux d'anticorps naturels relevés à deux reprises (58, 84).

4) Exploration de l'immunité à médiation cellulaire

- Etude des réactions d'hypersensibilité retardée

L'intradermo-réaction à la candidine ou à la tuberculine est constamment négative même en présence d'une candidose ou d'une bécégite généralisée.

La réponse à une sensibilisation cutanée induite par le dinitrofluorobenzène (D.N.F.B.) ou dinitrochlorobenzène (D.N.C.B.) est également constamment négative. Seules, l'observation de PATTERSON (145) et une de HAWORTH (90) échappent à cette règle.

- Test de transformation lymphoblastique

De connaissance plus récente et de technique délicate, ce test est toujours négatif au cours de l'hypogammaglobulinémie avec hypoplasie thy-mique et lymphopénie. Sur les 32 cas où cette étude a été pratiquée, une seule fois (51) la transformation et la prolifération des petits lymphocytes en présence de phytohémagglutinine semble avoir été nettement observée.

Les signes biologiques des déficits immunitaires combinés permettent donc d'affirmer le diagnostic. Ils associent une lymphopénie, souvent nette et parfois retardée, un trouble de l'immunité humorale attesté par un déficit constant en anticorps et en une ou plusieurs classes d'immunoglobulines, et enfin une absence de réponse aux tests d'hypersensibilité retardée et de transformation lymphoblastique, signant une atteinte de l'immunité à médiation cellulaire.

III. - EVOLUTION

I) En l'absence de traitement spécifique, l'évolution est constamment mortelle.

- Age de décès :

Age en mois	inf. à 3	3 à 6	6 à 9	9 à 12	17 à 19	28
Nombre de cas	8	27	24	5	3	1

TABLEAU IX

La grande majorité des malades décède avant l'âge de 1 an. L'âge moyen de décès sur 69 observations est de 7 mois $\frac{1}{2}$. De rares cas de survie plus prolongée sont cependant possibles (50, 92, 145, 159). Par ailleurs, ALLANEAU (3) a bien montré l'accélération de l'évolution par les diverses tentatives thérapeutiques inappropriées.

- Mode évolutif :

L'évolution est le plus souvent progressivement aggravée par des épisodes infectieux successifs entraînant un état cachectique terminal. La fréquente survenue d'une pneumonie à *Pneumocystis Carinii* ou à cellules géantes a déjà été soulignée.

Un autre mode d'évolution très particulier et relativement fréquent (15 % des cas) est représenté par une réaction greffon-contre-hôte qui fera l'objet d'un développement ultérieur.

Comme cela est classique dans d'autres déficits immunitaires, une lymphoréticulopathie maligne peut également venir compliquer une hypogammaglobulinémie lymphopénique (62, 100). BERNUTH (19) rapporte l'observation d'un garçon de 5 mois, porteur d'un tableau biologique typique, mais dont la symptomatologie clinique se singularise par la présence d'une hépato-splénomégalie et d'adénopathies périphériques. L'examen anatomo-pathologique confirme l'hypo-

plasie du thymus et du système lympho-plasmocytaire. De plus, il retrouve au niveau des ganglions, du foie, de la rate et des poumons, des cellules de STERNBERG. L'isolement, au niveau du poumon, d'un réo-virus type 3 ouvre la porte à toutes les hypothèses pathogéniques. La maladie de HODGKIN est-elle secondaire à une infection virale survenant sur un terrain immunitaire particulier ? Pour PAGE (I43) d'autres explications sont également possibles et notamment l'incapacité, pour ce système lymphoïde anormal, de détruire les cellules cancéreuses. L'hypothèse de SCHWARTZ (I7I), faisant des lymphopathies malignes la conséquence d'une réaction greffon-contre-hôte chronique, apparaît assez séduisante. Les lésions lymphoprolifératives décrites par TUNG (I84) parallèlement à des stigmates de G.V.H.R. pourraient appuyer cette hypothèse. L'observation de lympho-sarcome de la rate, rapportée par LAMVIK (II3), n'apporte par contre aucun argument supplémentaire.

2) Evolution traitée

La greffe de moelle osseuse, provenant d'un donneur compatible dans les systèmes A.B.O. et HL-A, a entièrement bouleversé le pronostic des déficits immunitaires combinés. Pour peu que ce traitement soit appliqué sur un organisme encore peu infecté, la reconstitution immunologique complète entraîne une guérison totale. Plusieurs observations récentes sont là pour en témoigner (8, 46, 67, 84, I28). Le recul est cependant insuffisant pour connaître l'avenir définitif de ces enfants. L'optimisme actuel doit être tempéré par la menace que fait peser la réaction greffon-contre-hôte chronique de survenue constante chez ces greffés.

V - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Cet aspect de la question apparaît relativement uniforme et stéréotypé. Les lésions anatomiques propres aux déficits immunitaires combinés siègent essentiellement au niveau des organes lymphoïdes.

I) Organes lymphoïdes

- Thymus

Macroscopiquement ;

L'HYPOPLASIE THYMIQUE est constante. De très faible volume, le thymus est parfois invisible à l'oeil nu, nécessitant la pratique de coupes sériées. Son poids est inférieur à 2,5 grammes (poids normal chez le nouveau-né : 10 à 20 g). Sa migration jusque dans le médiastin antéro-supérieur est parfois incomplète (97, 168).

Microscopiquement ;

L'uniformité de l'apparence histologique est souvent soulignée (20). Son architecture reste lobulée, mais on n'observe pas de différenciation cortico-médullaire. L'absence de corpuscule de HASSAL représente le signe histologique majeur. De rares corpuscules très atrophiques sont parfois observés (17, 24, 87, obs. N° 1). La désertion des lymphocytes, l'absence de plasmocytes et l'hyperplasie du tissu réticulaire constituent les autres éléments caractéristiques. Les études ultrastructurales n'ont pas apporté de connaissances nouvelles (23).

Les signes histo-pathologiques observés au cours de cette affection apparaissent nettement différents de ceux décrits dans l'involution normale ou post-infectieuse du thymus (151).

Cet aspect semble comparable à celui d'un thymus d'embryon (23). L'hypoplasie thymique n'apparaît en fait pas primitive mais serait secondaire à l'absence de mise en fonctionnement.

- Ganglions lymphatiques

Les lésions anatomo-pathologiques ganglionnaires apparaissent relativement plus variées.

Macroscopiquement ;

Les ganglions sont habituellement de volume réduit, parfois même totalement absents de tout ou partie de l'organisme. Un aspect macroscopique normal peut également être observé (19, 51).

Microscopiquement :

L'aspect histologique classique est constamment représenté par une déshabitation plus ou moins complète par les lymphocytes et les plasmocytes. L'absence de centre germinatif associée à une hyperplasie réticulaire est très caractéristique.

- Rate

Son aspect macroscopique est le plus souvent normal.

Les lésions histologiques consistent également en une hypoplasie lympho-plasmocytaire avec absence de centre germinatif.

Des constatations semblables sont observées au niveau des amygdales, de l'appendice, des plaques de PEYER souvent absentes.

En dehors de ces signes caractéristiques de l'affection, on observe parfois au niveau des organes lymphoïdes ou d'autres organes, une infiltration de cellules histiocytaires ou monocytoïdes qui s'intègre dans le cadre d'une réaction greffon-contre-hôte.

2) Autres organes

Les signes qu'il est possible d'observer au niveau des autres organes ne sont pas spécifiques. Ils sont le plus souvent engendrés par les divers processus infectieux. Ceci est surtout vrai au niveau des poumons, où des colorations spéciales doivent notamment aider à la recherche de kystes de *Pneumocystis Carinii*. D'autres signes, en particulier au niveau de la peau, représentent les stigmates histologiques d'une réaction greffon-contre-hôte et seront ultérieurement décrits.

C H A P I T R E I V

R E A C T I O N G R E F F O N - C O N T R E - H Ô T E A U C O U R S D E S D E F I C I T S I M M U N I T A I R E S

I - G E N E R A L I T E S

Phénomène inverse de la réaction hôte-contre-greffon bien connue depuis la multiplication des transplantations d'organes, la réaction greffon-contre-hôte est décrite par les anglo-saxons sous le terme de "human runt disease", ou plus souvent de Graft-Versus-Host-Reaction (G.V.H.R.). Ce phénomène de connaissance relativement récente, fut d'abord individualisé en expérimentation animale chez le poulet et le souriceau nouveau-nés (80). SIMONSEN (176) a particulièrement approfondi son mécanisme et proposé son utilisation comme instrument de recherche immunologique. MATHE et Collaborateurs (30, 122), ont exposé les divers aspects de ce syndrome secondaire compliquant les greffes de moelle osseuse allogénique chez l'homme. HATHAWAY (87, 88, 89) a insisté sur cette possibilité évolutive au cours des déficits immunitaires de l'enfant.

* C O N D I T I O N S D E S U R V E N U E

La réaction Greffon-Contre-Hôte est induite et se développe lorsque des cellules immunologiquement compétentes étrangères sont greffées à un receveur qui n'a pas la possibilité de les rejeter.

L'incapacité de l'hôte à rejeter les cellules lymphocytaires peut-être due :

- à une incompétence spécifique de son système immunitaire envers les antigènes du donneur (tolérance génétique des hybrides F1 vis-à-vis de la lignée parentale) (186).

- à une incompétence globale de son système immunitaire, congénitale (déficit immunitaire primitif) ou acquise (irradiation X).

La notion de compétence immunologique des cellules greffées apparaît fondamentale dans le processus de G.V.H.R. Tout traitement susceptible de diminuer leur état de réactivité (immuno-dépresseur ou sérum antilymphocytaire chez le donneur) entraîne une atténuation de la réaction.

La quantité des cellules injectées joue également un rôle primordial.

* MECANISMES DE LA REACTION G.V.H.

Les mécanismes en cause, encore mal connus, sont complexes. Ils sont habituellement schématisés en trois stades successifs :

1) un mécanisme primaire représente la réaction de transplantation proprement dite. Ceci a pu être mis en évidence à l'aide de lymphocytes marqués à la thymidine tritiée (80). Les petits lymphocytes greffés viennent se loger dans le tissu lymphoïde du receveur. A ce niveau, ils subissent une transformation blastique donnant naissance à de grandes cellules pyroninophiles capables de se multiplier : c'est la phase proliférative du tissu lymphoïde.

2) un mécanisme secondaire lui succède et aboutit constamment à la déplétion lymphocytaire. Ce stade s'accompagne d'une dépression profonde des réponses immunitaires.

3) des mécanismes adjuvants jouent un rôle certain. La généralisation de l'atteinte et l'action véritablement cytotoxique des cellules greffées vont entraîner des lésions de multiples organes. La destruction des villosités intestinales ou la nécrose des cellules hépatiques en sont un exemple. D'autre part, un facteur infectieux favorisé par la dépression des réponses immunitaires apparaît constant.

L'ensemble de ces données aboutit à la maladie cachectisante terminale.

* TABLEAU CLINIQUE

Les aspects cliniques de la maladie secondaire sont variables dans leur intensité. Il est ainsi possible de décrire des formes suraiguës, aiguës ou chroniques selon la date de survenue des premiers signes après la greffe et la rapidité de l'évolution. Un ensemble de symptômes variés et inconstants, forme néanmoins un tableau suffisamment uniforme pour être évocateur.

Les manifestations cliniques observées chez l'homme sont semblables à celles décrites dans la maladie des avortons des souris nouveaux-nés, (190).

- Forme aiguë

Il s'agit de la forme la plus fréquente.

Les premiers signes surviennent en général 5 à 8 jours après la greffe de cellules lymphoïdes.

1) Les troubles digestifs ouvrent souvent la scène. Ils sont dominés par une diarrhée constante, sans cause infectieuse évidente, insensible à tout traitement.

2) Les signes cutanés sont presque toujours notés. De survenue, d'intensité et de topographie variables, ils sont atypiques. Le terme d'erythème morbilliforme est souvent employé. Une fine desquamation peut lui être associée. Les lésions cutanées reposent parfois sur une infiltration oedémateuse ferme du tissu cellulaire sous-cutané.

3) Une hépatomégalie et surtout une splénomégalie frappent par leur survenue retardée dans l'évolution de la maladie primitive. De même une hypertrophie fugace des organes lymphoïdes surprend, d'autant plus qu'aucune adénopathie n'était antérieurement palpable.

4) Un discret subictère est beaucoup plus rare.

5) Par contre, l'altération de l'état général est constante : la fièvre est élevée, oscillante ; la courbe de poids s'infléchit ; une cachexie rapide s'installe.

L'évolution se fait d'un seul tenant vers la mort, souvent hatée par des troubles neurologiques ou cardio-respiratoires. La durée de l'évolution dans cette forme moyenne n'excède habituellement pas 3 à 4 semaines.

- Forme Chronique

Cette forme est secondaire à une invasion moins massive de cellules immunologiquement compétentes étrangères, ou à une histo-compatibilité plus étroite entre donneur et receveur.

Les premiers signes ne surviennent que 3 à 4 semaines après la greffe.

Le tableau clinique est beaucoup moins parlant. Les signes digestifs et cutanés résument le plus souvent la symptomatologie.

L'évolution peut être spontanément réversible.

Aucune de ces manifestations cliniques très proches de la maladie primitive, n'apparaît en elle-même caractéristique de la réaction greffon-contre-hôte. Dans un contexte évocateur la confirmation ne peut être apportée que par les études biologiques et anatomo-pathologiques.

* TABLEAU BIOLOGIQUE

Il est fréquemment observé une anémie hémolytique avec positivité des réactions de Coombs et d'hémagglutination spontanée.

La lymphopénie est constamment aggravée.

Une atteinte de toutes les lignées hématopoiétiques est la traduction de l'aplasie médullaire terminale.

D'autres perturbations biologiques non spécifiques sont en rapport avec les lésions des divers organes. Il en est ainsi de l'hyperbilirubinémie mixte, secondaire à l'hémolyse et à la nécrose hépatique.

On peut rattacher dans le cadre de ces explorations complémentaires, la constatation très inconstante et non formelle d'un chimérisme lymphocytaire XX/XY chez les garçons, dans le cas où les cellules greffées proviennent d'un donneur féminin.

* ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Les aspects histo-pathologiques de la G.V.H.R. sont beaucoup plus évocateurs. Ils apparaissent comme les stigmates du conflit immunologique au niveau cellulaire.

I) Organes lymphoïdes

Les lésions sont de nature identique dans les ganglions, la rate et le thymus. Elles passent par un stade de prolifération cellulaire avant d'aboutir à la destruction des éléments lymphoïdes greffés.

- Ganglions lymphatiques :

On observe une colonisation de la corticale par des lymphocytes qui se transforment en cellules blastiques. Ils se mêlent à des cellules plus grosses, à cytoplasme très basophile, à noyau volumineux et nucléolé, et à des cellules d'aspect histiocytaire à gros noyau vésiculeux. L'ensemble donne un aspect relativement bigarré.

Au stade ultérieur, on note un dépeuplement du ganglion qui se trouve réduit à une trame réticulaire.

- Rate :

On retrouve également au pourtour des artères folliculaires, une infiltration d'éléments mononucléés à gros noyau, des petits lymphocytes et des cellules hyperbasophiles qui pénètrent par endroits jusqu'au contact des endothéliums vasculaires.

Au stade terminal, il n'est observé qu'une aplasie des follicules de la pulpe blanche.

2) Autres organes

- Peau :

Les lésions représentent le substratum de l'éruption érythémateuse.

Le derme est infiltré d'éléments lymphocytaires formant, par endroits, des manchons péri-vasculaires. En regard, on décrit des lésions d'hyperacanthose et de parakératose de l'épiderme, ainsi que de multiples foyers de dyskératose monocellulaire au sein du corps muqueux.

- Tube digestif :

Il existe, plus particulièrement au niveau de l'intestin grêle, une hypoplasie des cryptes de la muqueuse, associée à des signes d'inflammation. Il peut se former une pneumatose kystique de la sous-muqueuse avec large mise à nu de la surface intestinale (Obs. N° 1).

- Viscères :

On retrouve, surtout au niveau des espaces portes du foie, du pancréas, du coeur et du système nerveux central, des ilots de cellules d'aspect histiocytaire ou monocytoïde. En outre, une nécrose des cellules hépatiques est fréquemment observée.

Sur le plan anatomo-pathologique, les aspects décrits au cours de la réaction greffon-contre-hôte ne sont également pas pathognomoniques. Ainsi les lésions viscérales peuvent être semblables à celles provoquées par une infection virale. De même, les éléments cellulaires au stade prolifératif prennent parfois un aspect proche de la malignité, qui ouvre la discussion sur les rapports susceptibles d'exister entre la G.V.H.R. et les lympho-réticulopathies malignes (171, 184). Il n'en demeure pas moins que dans un contexte clinique et biologique particulier l'étude histo-pathologique doit trancher.

II - REACTION GREFFON-CONTRE-HOTE AU COURS DES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS

Une G.V.H.R. peut compliquer un certain nombre de déficits immunitaires primitifs. DOUGLAS et FUDENBERG (52) ont décrit cette réaction au cours d'un syndrome de WISKOTT-ALDRICH. ROBERTON (155) en rapporte un cas survenant sur un déficit immunitaire partiel. Depuis les travaux antérieurs de HATHAWAY (89), cette complication a surtout été observée au décours des carences immunitaires combinées, des déficits avec normo ou hyperimmunoglobulinémie (89, 107), ou avec nanisme micromélique (68).

* FREQUENCE

Sa fréquence est appréciable. En effet, dans plus de 15 % des observations recensées comme hypogammaglobulinémie avec hypoplasie thymique et lymphopénie, une réaction greffon-contre-hôte est venue compliquer l'évolution.

* MODE DE SURVENUE

- Spontané

Deux cas semblent de survenue spontanée, sans apport évident de cellules lymphoïdes étrangères.

DOOREN (51) constate des signes histologiques de G.V.H.R. chez un enfant de 1 mois porteur d'un déficit combiné typique. Une transfusion pratiquée pour la première fois la veille de la mort, ne permet pas d'expliquer, pour l'auteur, la présence de ces signes.

L'observation de KADOWACKI (89) est beaucoup plus intéressante à développer. Il s'agit de l'observation d'un garçon porteur d'une dysglobulinémie, qui décède à l'âge de 16 mois. L'examen anatomo-pathologique confirme l'hypoplasie du thymus et du système lympho-plasmocytaire. Il permet en outre d'observer quelques stigmates histologiques de réaction greffon-contre-hôte, que laissait présager l'évolution clinique terminale. Le fait particulier de ce cas est la mise en évidence, en l'absence de toute transfusion antérieure, d'un chimérisme lymphocytaire XX/XY. L'hypothèse avancée est que ce chimérisme serait secondaire au passage transplacentaire de lymphocytes maternels actifs, comme l'atteste leur multiplication sous phyto-hémagglutinine. Une réaction greffon-contre-hôte provoquée par la présence de ces cellules immunologiquement compétentes entrainerait une hypoplasie du système lymphoïde et par la suite un déficit immunitaire.

Cette hypothèse à première vue séduisante, tente un essai d'explication physio-pathogénique de l'affection. Elle amène un certain nombre de commentaires :

1) Les signes cliniques et biologiques des déficits immunitaires combinés et de la G.V.H.R. sont, en effet très semblables.

2) Le passage transplacentaire des leucocytes a pu être étudié expérimentalement (47, 185). Les lymphocytes ne traversent la barrière placentaire que de façon très minime en l'absence d'anomalies placentaires.

3) Le cas rapporté par KADOWACKI reste unique et la majorité des études chromosomiques pratiquées au cours des carences combinées est normale.

4) L'objection principale à cette hypothèse est apportée par GITHENS (69). Cet auteur fait également état de la constatation d'un chimérisme lymphocytaire XX/XY chez un garçon porteur d'une hypogammaglobulinémie lymphopénique. Les lymphocytes féminins étudiés sont ici totalement dénués de compétence immunologique. Aucun stigmate de réaction de transplantation n'est décelable. Le déficit immunitaire est en fait primitif et c'est lui qui permet d'expliquer la tolérance inhabituelle vis-à-vis des lymphocytes maternels.

- Post-thérapeutique

Dans la grande majorité des cas les cellules lymphoïdes étrangères sont apportées par le traitement.

Il s'agit souvent de transfusions de sang total, frais ou non, ou de concentrés globulaires (Obs. N° 1 et 3, 51, 87, 88, 89, 97).

Parfois même, seules les perfusions répétées de plasma sont en cause (170).

D'autres fois enfin, une telle complication est survenue après une greffe de moelle osseuse incompatible (51, 58, 68, 91, 112, 134, 160) ou provenant d'un donneur histo-compatible (8, 46, 67, 128).

Il a été calculé que l'administration intraveineuse de 2×10^7 lymphocytes allogéniques par kilo de poids corporel, était susceptible d'entraîner une G.V.H.R. chez l'homme (88, 134).

Il convient de souligner le devenir des lymphocytes dans le sang recueilli sur anticoagulant habituel (A.C.D.) et stocké à 4°C.. PETRAKIS (149), puis Mc CULLOGH (125) ont montré que dans de telles conditions la survie des lymphocytes est supérieure à 3 semaines. Leur stimulation par la phytohématagglutinine disparaît cependant après 17 jours.

* FORMES CLINIQUES

- la forme aiguë est la plus habituelle. Elle a constamment été observée après transfusion ou greffe de moelle osseuse incompatible.

Son diagnostic n'est le plus souvent porté qu'à l'examen anatomo-pathologique.

Dans la grande majorité des cas, la G.V.H.R. est la cause du décès qui survient en moyenne en 3 à 4 semaines.

- la forme chronique est plus rare.

Elle est décrite par SCHMITZ (170), après perfusions de plasma. Dans ce cas, le tableau mineur est certainement à mettre sur le compte du faible nombre de lymphocytes étrangers apportés par le traitement. Le décès ne survient que quelques mois après, mais il reste probablement en relation avec la G.V.H.R.

Une réaction chronique est également constamment observée après greffe de moelle osseuse provenant d'un donneur histo-compatible. L'évolution clinique y est spontanément réversible. Mais il est probable que la réaction greffon-contre-hôte engendrée par l'inévitable imperfection de l'histo-compatibilité, continuait d'évoluer à minima. Cette éventualité laisse planer une menace sur l'avenir de ces greffés, en raison de la possibilité de voir survenir une lymphe-réticulopathie maligne (171).

III - TRAITEMENT

Il apparaît à l'heure actuelle que les possibilités thérapeutiques devant une réaction greffon-contre-hôte déclarée, sont très faibles. Il semble donc capital d'éviter sa survenue.

* TRAITEMENT PREVENTIF

La seule prévention efficace apparaît évidemment d'empêcher toute greffe de cellules immunologiquement compétentes étrangères.

Sur un plan très pratique, cela sous-entend l'interdiction absolue d'administrer des transfusions de sang à un enfant porteur d'un déficit immunitaire.

Il serait en théorie toujours possible d'essayer de détruire par irradiation les éléments lymphocytaires du sang avant de les administrer au malade (95), ou mieux encore de faire appel à un donneur histo-compatible.

Dans l'éventualité d'une greffe de moelle osseuse faiblement incompatible, l'administration au receveur d'un traitement immuno-dépresseur ou surtout de sérum antilymphocytaire peut atténuer l'intensité de la maladie secondaire (58).

* TRAITEMENT CURATIF

Cet aspect du traitement apparaît très aléatoire.

Devant une forme aiguë, toutes les tentatives thérapeutiques actuelles semblent vouées à l'échec.

Devant une forme plus atténuée, plusieurs possibilités peuvent être envisagées au stade précoce :

- Des immuno-dépresseurs comme le cyclophosphamide ou le méthothrexate, ont la possibilité de freiner la prolifération des cellules greffées (I22).

- L'administration de sérum antilymphocytaire donne des résultats inégaux (I3).

- Une greffe de moelle osseuse provenant d'un donneur compatible semble la plus efficace pour enrayer l'évolution (I28).

CHAPITRE V

BASES PHYSIOLOGIQUES DU DEVELOPPEMENT DU SYSTEME IMMUNITAIRE

L'étude des déficits immunitaires primitifs oblige à approfondir le développement du système immunitaire au cours de la vie embryonnaire et foetale, et sa maturation dans les premiers mois de la vie. C'est à partir de ces connaissances de base qu'une meilleure compréhension des troubles est possible et permet de déboucher sur des perspectives nosologiques et surtout thérapeutiques.

Il n'est possible d'exposer ici qu'un schéma des hypothèses aujourd'hui admises. Dans ce domaine si mouvant et de plus en plus complexe de l'immunologie, les notions autrefois les mieux établies apparaissent à l'heure actuelle souvent incomplètes. Aussi ce schéma, loin de représenter une conception définitive, ne doit être considéré que comme une ébauche.

L'organisme de l'enfant dispose, pour sa défense contre les infections, de nombreux moyens souvent considérés comme des obstacles successifs :

- un revêtement cutanéomuqueux qui, par sa constitution histologique et ses sécrétions, représente la première barrière à la pénétration des germes.

- des processus inflammatoires qui tendent à cerner l'infection et qui aboutissent à un phénomène cellulaire non spécifique qui est la phagocytose.

- des réactions cellulaires spécifiques, constituant le système immunitaire à médiation cellulaire.

- enfin des défenses humorales, les unes non spécifiques (complément, properdine, lysozyme), les autres spécifiques (anticorps, immunoglobulines).

Il existe des inter-relations étroites entre ces différents processus de défense, tant sur le plan fonctionnel que chronologique. C'est un peu artificiellement que l'on désigne habituellement sous le nom de système immunitaire les processus de défense spécifiques, cellulaires et humoraux. Les faits observés en pathologie humaine montrant qu'il peut exister une atteinte isolée de ce système, permettent de corroborer cette individualisation.

Il sera successivement envisagé l'étude des organes lymphoïdes, le développement de l'immunité humorale et de l'immunité à médiation cellulaire, avant d'aborder de façon plus pratique pour le clinicien les moyens d'exploration de ces systèmes.

I - ORGANES LYMPHOIDES

Deux types d'organes lymphoïdes peuvent être individualisés en raison de leurs fonctions physiologiques différentes :

- d'une part les organes périphériques représentés par les ganglions lymphatiques, la rate et les formations lymphoïdes digestives.

- d'autre part les organes centraux que sont la moelle osseuse, le thymus et la bourse de Fabricius ou son équivalent chez l'homme.

A - ORGANES LYMPHOIDES PERIPHERIQUES

- Ganglions lymphatiques.

Les cellules lymphoïdes y forment des amas ou follicules qui siègent essentiellement dans la région corticale ou en amas para-corticaux moins denses

dans la zone sous-corticale. Le centre de ces follicules, ou centre germinatif, est formé de lymphocytes plus volumineux, plus clairs, pyroninophiles. Une couronne de petits lymphocytes l'entoure.

- Rate.

Sa structure histologique faite d'éléments réticulo-histiocytaires et lymphoïdes, est très semblable à la structure ganglionnaire. Les follicules lymphoïdes, à disposition péri-artériolaire, forment la pulpe blanche. A l'inverse des ganglions qui possèdent des connexions fonctionnelles lymphatiques prédominantes, la rate, est directement branchée sur la circulation sanguine.

- Formations lymphoïdes digestives.

Elles apparaissent très nombreuses : plaques de PEYER, appendice, et par analogie amygdales et végétations adénoïdes. Leur rôle exact demeure imprécis mais réel du fait de l'importance du tube digestif comme voie de pénétration microbienne.

B - ORGANES LYMPHOIDES CENTRAUX

- MOELLE OSSEUSE

Elle joue un rôle fondamental dans le développement du système immunitaire, par la production des cellules souches immunologiques ("stem cells"). Ces précurseurs semblent eux-mêmes issus des hémocytoblastes ou cellules souches hématologiques communes (fig. 2).

Il apparaît actuellement admis que cette cellule lymphoïde d'origine médullaire se différencie pour former deux populations lymphocytaires distinctes (148, 156, 158, 179).

La première population lymphocytaire est étroitement dépendante de la présence du thymus; ce sont les T-lymphocytes. Ils constituent la majeure partie du pool circulant des petits lymphocytes, dont dépend l'immunité à médiation cellulaire.

Le deuxième groupe, thymo-indépendant, dépend par contre, de la présence de la bourse de Fabricius ou de son équivalent; ce sont les B-lymphocytes, qui sont essentiellement localisés au niveau du tissu lymphoïde. Ils se différencient en plasmocytes qui synthétisent les anticorps humoraux.

En pathologie humaine, on connaît une exceptionnelle atteinte de la cellule souche hématopoiétique entraînant un déficit immunitaire avec hypoplasie généralisée de l'hématopoïèse (72, 187).

Une atteinte à l'étape suivante, touchant la cellule souche immunologique, entraîne une carence combinée de l'immunité à médiation cellulaire et de l'immunité humorale. C'est à ce niveau que se localise le trouble au cours de l'hypogammaglobulinémie avec hypoplasie thymique et lymphopénie.

THYMUS

Longtemps accusé d'être à l'origine de toutes les morts subites du nourrisson puis entièrement rejeté dans l'oubli, le thymus a repris ces dix dernières années, une place de premier ordre dans le domaine de l'immunologie. Ce renouveau a pris naissance en 1961 avec les travaux expérimentaux de MILLER (130, 131) et ceux presque contemporains, de l'impressionnante équipe d'immuno-pathologistes, dirigés par GOOD (76).

Sur le plan embryologique, le thymus se développe à partir des 3e et 4e arcs branchiaux, qui donnent également naissance aux glandes parathyroïdes. La constitution définitive apparaît très tôt durant la vie embryonnaire chez l'homme. A l'inverse, chez certains animaux de laboratoire comme les souris, il ne devient fonctionnel qu'après la naissance.

Situé dans le médiastin antéro-supérieur, le thymus possède une structure histologique lobulaire. Chaque lobule comprend une zone médullaire où l'on retrouve les corpuscules de HASSAL, et une zone corticale. Ces deux régions apparaissent constituées à la fois de cellules épithéliales et de cellules lymphocytaires (ou thymocytes). Il est également important de souligner la très faible vascularisation artérielle et lymphatique de cet organe qui semble ainsi isolé de l'ensemble du corps.

Sur le plan physiologique, il est habituel de conférer au thymus deux fonctions particulières d'inégale importance. Sa fonction endocrine est encore mal connue. La sécrétion d'une "thymine" jouerait un rôle non négligeable dans la classique association thymome-myasthénie. Il pourrait ainsi s'intégrer dans l'ensemble des autres glandes endocrines (130). Sa fonction immunologique apparaît beaucoup plus importante et en fait l'organe central de commande de l'immunité à médiation cellulaire.

Rôle immunologique du thymus :

1) Mise en évidence

L'étude princeps de MILLER (130) a été prolongée par de nombreux travaux expérimentaux (40, 144, 148). La thymectomie néo-natale chez les souris, ou l'absence congénitale de Thymus comme on l'observe chez les souris Nudes, entraîne une diminution des lymphocytes des circulations sanguine et lymphatique, ainsi que des régions péri-artériolaires de la rate et des zones para-corticales ganglionnaires. L'ensemble des aires thymo-dépendantes se trouve ainsi atteint (144). D'autre part il est observé une déficience immunitaire caractérisée par une incapacité à présenter des réactions d'hypersensibilité de type retardé et à rejeter des allogreffes (44). Par contre, les lymphocytes des follicules ganglionnaires et les plasmocytes ne sont pas touchés. La production d'immunoglobulines et d'anticorps humoraux, au moins vis-à-vis de certains antigènes, n'est initialement pas affectée. Ainsi apparaît créé un trouble isolé de l'immunité à médiation cellulaire.

Des faits observés en pathologie humaine ont confirmé ces données expérimentales. Un déficit semblable est en effet noté au cours de l'hypoplasie thymique associée à une absence des glandes parathyroïdes par malformation congénitale des 3e et 4e arcs branchiaux. Ce syndrome presque expérimental a été décrit pour la première fois par DIGEORGE (49).

2) Mécanisme d'action

Celui-ci a pu être précisé à l'aide d'expériences utilisant des marqueurs chromosomiques (129).

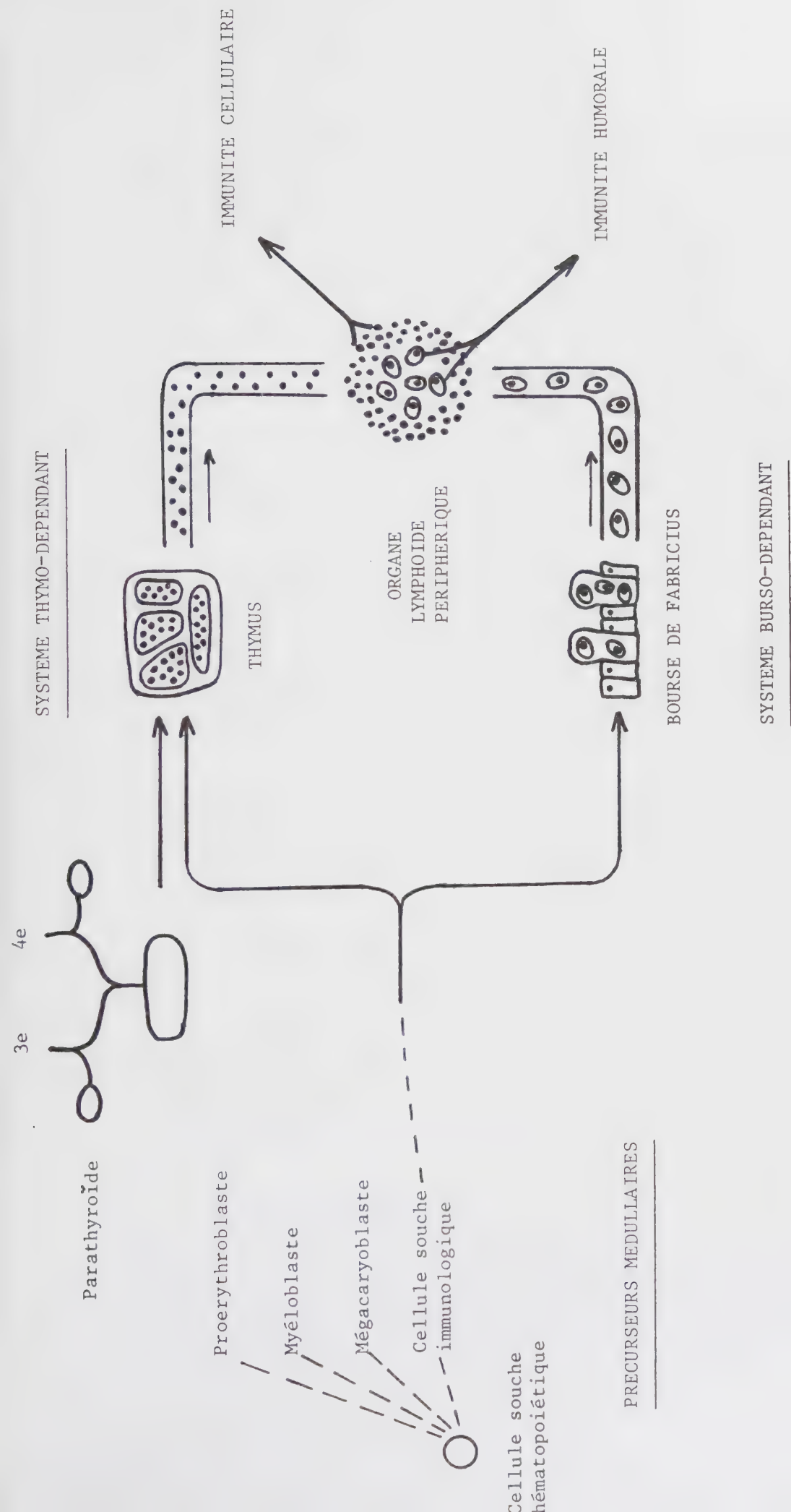


Figure 2 - Représentation schématique de la double composante immunitaire d'après HOYER J.R. (99)

Les cellules précurseurs lymphoïdes, d'origine médullaire, gagnent le thymus où elles acquièrent une compétence immunologique et se multiplient à l'abri de toute stimulation antigénique. Puis elles quittent cet organe pour former le pool circulant des petits lymphocytes (80), avant de coloniser les aires thymo-dépendantes des organes lymphoïdes périphériques (99, 156).

La fonction immunologique du thymus apparaît encore plus complexe qu'on ne le pensait. Des travaux plus récents de MILLER (132, 133) semblent en apparence contradiction avec son expérience princeps. Ils tendent en effet à montrer que le thymus est également indispensable à la synthèse des anticorps. On introduit ainsi la notion de coopération entre les T-lymphocytes et les B-lymphocytes (fig. 5).

En outre un mécanisme d'action hormonal est également en jeu. En effet, les troubles entraînés par la thymectomie néo-natale sont partiellement corrigés par la greffe d'un thymus contenu dans une chambre millipore (142). Cette substance hormonale est diversement dénommée suivant les auteurs L.S.F. (lymphocytosis stimulating factor) ou L.S.H. (hormone) ou thymosine.

On ne peut clore ce chapitre sur le rôle du thymus en immunologie sans rappeler son importance dans la tolérance de l'organisme vis-à-vis de ses propres constituants (154).

3) En résumé

On peut actuellement dire que le thymus tient exclusivement sous sa dépendance le système immunitaire à médiation cellulaire et partiellement l'immunité humorale.

— BOURSE DE FABRICIUS

La bourse de FABRICIUS est un organe lympho-épithélial nettement individualisé dans le sac cloacal des oiseaux. Son rôle dans le système immunitaire a pu être mis en évidence par de nombreux travaux expérimentaux, tels

ceux de GLICK (74) ou de COOPER (39, 40). Chez un poussin, la bursectomie pratiquée pendant la période néo-natale, entraîne une disparition des centres germinatifs des follicules lymphoïdes et des plasmocytes. L'animal se retrouve dans l'incapacité d'élaborer des immunoglobulines et des anticorps humoraux. Aucune atteinte des aires thymo-dépendantes et des réactions d'hypersensibilité de type retardé n'est observée. Ainsi apparaît créé un trouble isolé de l'immunité humorale.

L'existence d'un équivalent bursique chez les mammifères reste encore discutée. On a cru le retrouver successivement au niveau des amygdales, de l'appendice, des plaques de PEYER de l'intestin ou encore de la moelle osseuse. Plusieurs travaux (38, 147) ont insisté sur les ressemblances frappantes qui existent, tant sur le plan histologique que physiologique, entre la bourse aviaire et le tissu lympho-épithélial du tube digestif. Pour beaucoup d'auteurs cependant, les insuffisances des expérimentations précédentes ne permettent pas de conclure définitivement.

La dualité des systèmes immunitaires chez l'homme, n'est cependant pas discutable. Certains faits observés en pathologie humaine viennent à l'appui de cette conception. Ainsi l'agammaglobulinémie de BRUTON (27) représente un exemple schématique et presque expérimental de déficit isolé de l'immunité humorale.

En résumé on peut dire que l'équivalent de la bourse de FABRICIUS, s'il existe chez l'homme, ne tient sous sa dépendance que partiellement le système immunitaire humoral.

II - DEVELOPPEMENT DE L'IMMUNITÉ HUMORALE

Le système immunitaire humoral est représenté par les anticorps sériques. Ces derniers sont synthétisés par les plasmocytes, qui proviennent eux-mêmes d'une différenciation et d'une prolifération des B-lymphocytes. Sous le terme d'immunoglobulines, on désigne une famille de molécules de structure voisines dont la propriété essentielle est d'être douée d'une activité anticorps.

Cinq classes d'immunoglobulines sont actuellement connues. Ce sont, par ordre de concentration sérique décroissante, les IgG ou γ G, les IgA ou γ A, les IgM ou γ M, les IgD ou γ D et les IgE ou γ E. Ces deux derniers types, d'individualisation plus récente, ont un rôle encore mal précisé.¹

≠ IMMUNOGLOBULINES DE TYPE IgG.

Elles représentent la plus grande fraction des immunoglobulines.

De constante de sédimentation 7 S, elles ont un poids moléculaire de 150 000. Leur structure chimique est faite de deux chaînes légères identiques L (Light chain) et de deux chaînes lourdes H (Heavy chain).

Le taux sérique des IgG à la naissance est voisin de celui d'un adulte. Ceci est dû au passage à travers la barrière placentaire des IgG d'origine maternelle. Ce passage transplacentaire a pu être prouvé par la mise en évidence dans le sang cordonnal, de molécules marquées préalablement injectées à la mère. La sélectivité du passage n'est pas liée à un mécanisme de filtration qui ne laisserait passer que les globulines de faible poids moléculaire. On sait actuellement que c'est un mécanisme actif qui intervient (146).

La synthèse des IgG par le fœtus débute dès la 12^e semaine de la vie intra-utérine (4). Mais elle ne devient significative que dans les premières semaines qui suivent l'accouchement, pour s'accélérer rapidement jusqu'au 4^e ou 5^e mois. En raison d'une demi-vie de 20 à 40 jours, on constate un abaissement progressif du taux des IgG d'origine maternelle selon une courbe exponentielle. La courbe du taux sérique des IgG chez le nourrisson passe donc par un minimum vers l'âge de 4 mois (fig. 3). C'est la phase d'hypogammaglobulinémie dite physiologique. C'est vers l'âge de 3 à 5 ans que sont atteintes des valeurs voisines de celles de l'adulte (Tableau X).

Le rôle des Immunoglobulines d'origine maternelle est important à souligner. Il est actuellement possible de connaître avec précision les anticorps transmis de la mère au fœtus (146). Mais il importe de rappeler que cette transmission n'est pas obligatoirement synonyme de protection. Ainsi les

anticorps staphylococciques, streptococciques ou tuberculeux transmis n'ont aucun rôle protecteur réel. D'autres sont souvent insuffisants (anticorps coquelucheux). A l'inverse, le passage des antitoxines tétaniques et diphtériques, des anticorps poliomyélitiques ou morbilleux exercent une défense efficace. D'autre part il peut exister une interférence entre l'immunité acquise passivement et les stimulations antigéniques précoces. Il est en effet démontré que les anticorps maternels peuvent inhiber la réponse active du nouveau-né par un mécanisme de combinaison de l'antigène avec les anticorps préexistants.

≠ IMMUNOGLOBULINES DE TYPE IgM

De constante de sédimentation 19 S, elles ont un poids moléculaire de 900 000. Leur structure de base est analogue à celle des IgG. Leur durée de demi-vie est en moyenne de 5 jours.

A la naissance, le taux des IgM dans le sang du cordon est de 5 à 10 % des valeurs maternelles, car elles ne franchissent pas la barrière placentaire (4).

Leur synthèse débute dès la vingtième semaine de la vie foetale(146). Cette synthèse se fait après une réponse de type primaire, lors d'un premier contact antigénique. Cette stimulation antigénique apparaît donc nécessaire. Ceci explique l'importance du dosage des IgM à la naissance lorsqu'on suspecte une foetopathie d'origine infectieuse. Le taux sérique des IgM s'élève lentement à partir du premier ou du deuxième mois de la vie, pour atteindre des taux voisins de ceux de l'adulte dès le dixième mois (fig. 4).

Le rôle des IgM dans la réponse immunologique est variable suivant la nature de l'antigène bactérien. Leur importance dans la lutte contre les bactéries gram - explique la gravité de ce type d'infection chez le nouveau-né qui ne possède des IgM qu'en quantité insignifiante.

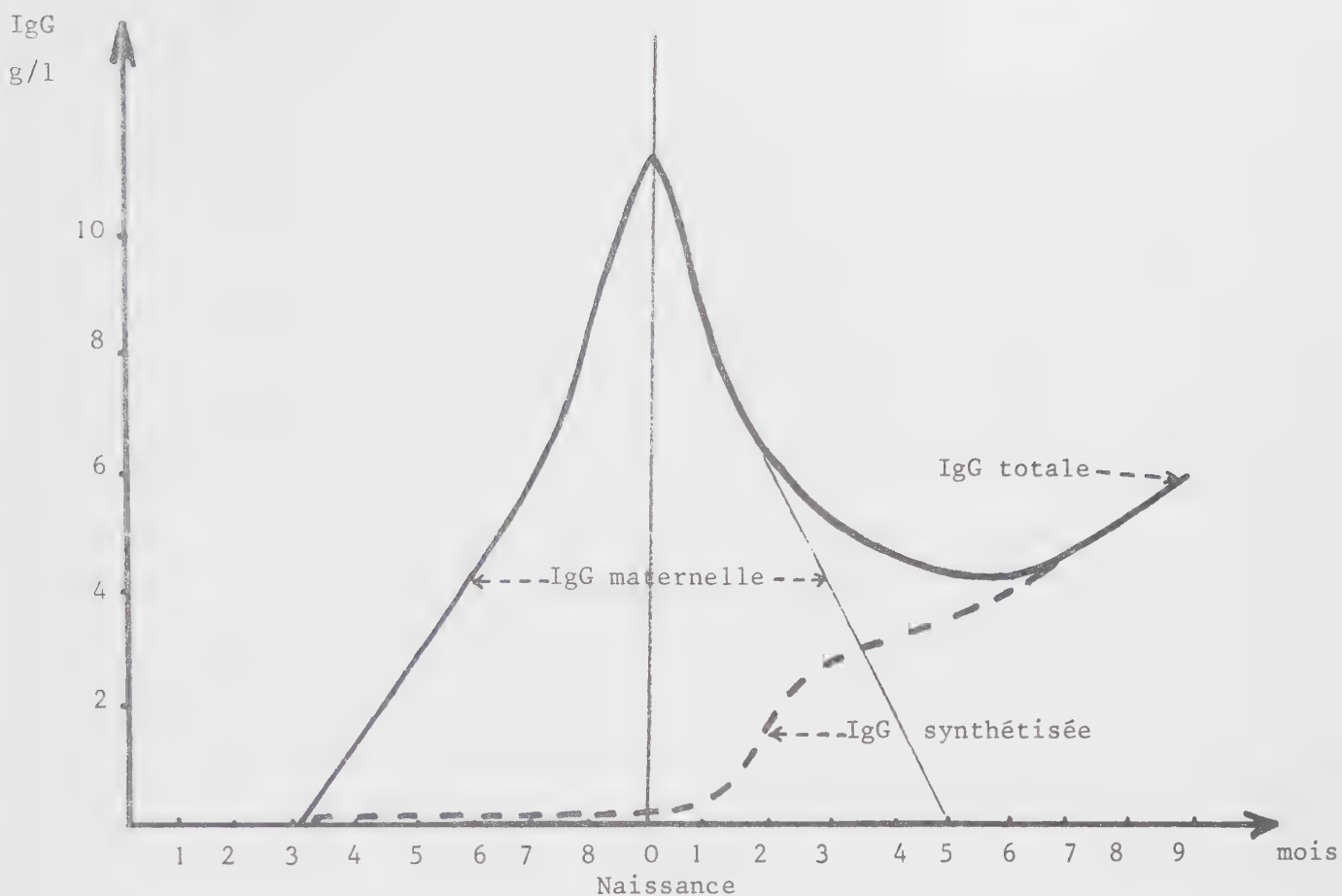


Figure 3 - Schéma sur le développement de l'IgG d'après ALLANSMITH M. (4).

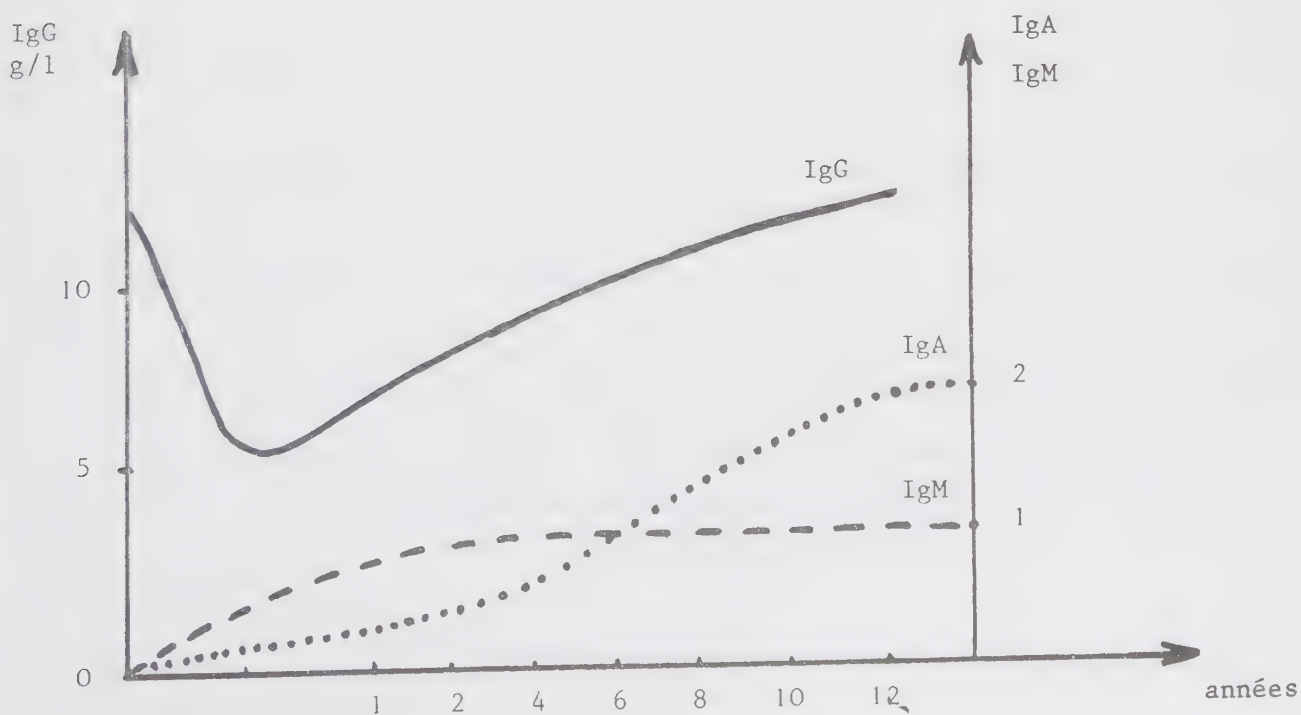


Figure 4 - Evolution avec l'âge du taux sérique des immunoglobulines
FREDENBERG H. (178)

AGE	IgG g/l	IgM g/l	IgA g/l	Total g/l
Naissance	10,31 $\pm$ 2,00	0,11 $\pm$ 0,05	0,02 $\pm$ 0,03	10,44 $\pm$ 2,01
1 à 3 mois	4,15 $\pm$ 1,10	0,31 $\pm$ 0,13	0,28 $\pm$ 0,22	4,75 $\pm$ 1,60
4 à 6 mois	4,03 $\pm$ 1,32	0,48 $\pm$ 0,16	0,30 $\pm$ 0,21	4,81 $\pm$ 1,54
7 à 12 mois	6,48 $\pm$ 2,45	0,52 $\pm$ 0,16	0,41 $\pm$ 0,20	7,41 $\pm$ 2,66
2 ans	7,62 $\pm$ 2,09	0,58 $\pm$ 0,23	0,50 $\pm$ 0,24	8,70 $\pm$ 2,58
3 ans	8,92 $\pm$ 1,83	0,61 $\pm$ 0,19	0,71 $\pm$ 0,37	10,24 $\pm$ 2,05
5 ans	9,29 $\pm$ 2,28	0,56 $\pm$ 0,18	0,93 $\pm$ 0,27	10,78 $\pm$ 2,45
8 ans	9,23	0,65	1,24	11,12 $\pm$ 2,93
11 ans	9,46	0,59	1,31	11,53 $\pm$ 1,69
16 ans	11,24	0,79	1,48	13,34 $\pm$ 2,54
Adulte	11,58	0,99	2,00	14,57 $\pm$ 3,53

TABLEAU X - Taux sérique moyen des immunoglobulines en fonction de l'âge, chez le garçon, d'après STIEHM (178).

≠ IMMUNOGLOBULINES DE TYPE IgA.

Deux types d'IgA sont connus .

IgA sécrétoires :

Elles sont présentes au niveau des sécrétions externes salive, larmes, sécrétions bronchiques, liquides gastro-intestinaux, urines. Elles jouent, localement, un rôle notable dans la défense antibactérienne.

IgA sériques :

De constante de sédimentation 7 S, elles ont un poids moléculaire voisin de 160 000. Leur structure de base est analogue à celle des IgG. Leur durée de demi-vie n'excède pas quelques jours.

A la naissance, le taux dans le sang du cordon est presque nul, car les IgA maternelles ne franchissent pas la barrière placentaire.

Leur synthèse ne commence de façon significative qu'à partir du premier ou deuxième mois de la vie (fig. 4). Elle ne s'accélère que très lentement. Le taux adulte n'est ainsi obtenu qu'au-delà de la douzième année (Tableau X).

≠ CONTROLE GENETIQUE DE LA SYNTHÈSE DES IMMUNOGLOBULINES.

Il doit être brièvement rappelé pour expliquer le mécanisme de transmission héréditaire de certains déficits immunitaires, comme l'agammaglobulinémie liée au sexe de BRUTON.

On sait actuellement qu'il existe un contrôle de la structure des gamma-globulines, sous la dépendance de gènes structuraux portés par des autosomes. Mais parallèlement il y a un contrôle génétique de la cinétique de production des immunoglobulines. Ce contrôle fait intervenir des gènes régulateurs dont certains siègent sur le chromosome X (41, 157).

Au terme de ce rappel sur l'étude des immunoglobulines, il convient

d'insister sur un point maintenant nettement établi. Le fœtus, puis le nouveau-né normal ne passent jamais par un stade d'inertie immunitaire complète. Ils sont en effet capables, au moins partiellement, de répondre à diverses stimulations antigéniques. Ces dernières apparaissent également indispensables au développement normal du système immunitaire, comme l'ont démontré les expériences consacrées aux animaux "germ-free", élevés en atmosphère stérile.

III - DEVELOPPEMENT DE L'IMMUNITE A MEDIATION CELLULAIRE.

L'immunité à médiation cellulaire est normale dès la naissance.

Elle est liée à l'action des lymphocytes thymo-dépendants ou T-lymphocytes. Ces derniers constituent la majorité du pool lymphocytaire circulant et vont se localiser au niveau des régions para-corticales ganglionnaires et des aires péri-artériolaires spléniques.

Rôle des populations cellulaires responsables de la réponse immunitaire :

Leur rôle reste encore incomplètement élucidé. De nombreuses revues récentes de la question permettent cependant, de mieux comprendre leur mécanisme d'action très complexe (14, 54, 156, 158, 179).

La population de T-lymphocytes apparaît, en fait, très hétérogène (fig. 5).

1) Reconnaissance de l'antigène :

Le caractère fondamental des cellules lymphoïdes est de pouvoir réagir vis-à-vis d'un antigène, après une éventuelle dégradation de ce dernier par les macrophages. Ce sont des cellules réactives à l'antigène.

Le mécanisme d'action est très discuté. Selon la théorie sélective de BURNET, qui retrouve actuellement une très large audience, il existerait dans l'organisme, avant tout contact avec un antigène donné, un clone de cel-

lules capables de répondre à cet antigène et à lui seul. Ceci serait dû à la présence de récepteurs membranaires spécifiques.

Les cellules, stimulées par contact avec l'antigène, se transforment en grandes cellules blastiques (fig. 5). In vitro, une telle transformation peut être obtenue en présence de mitogène comme la phyto-hémagglutinine.

2) Différenciation des T-lymphocytes

Les cellules lymphoïdes stimulées possèdent un certain nombre de fonctions :

a) Par divisions successives, il se forme une population de cellules à longue durée de vie ou cellules-mémoires. Ces dernières circulent dans l'organisme pendant des mois ou des années. Ce sont elles qui semblent être porteuses des réponses immunitaires de type secondaire ou anamnétique.

b) D'autres sont responsables du rejet des greffes. Ce sont les lymphoblastes tueurs ("Killer").

c) Certaines cellules blastiques peuvent libérer des facteurs solubles ou "lymphokines". Plusieurs sont individualisés :

- Le L.N.P.F. (lymph. node permeability factor) augmente la perméabilité ganglionnaire et permet la sortie des cellules lymphoïdes et macrophagiques.

Le M.F. (Migration Factor) fait entrer en mitose des lymphocytes non activés.

Le M.I.F. (Migration Inhibiting Factor) inhibe la migration des macrophages.

Le facteur cytotoxique entraîne une destruction des cellules vis-à-vis desquelles existe une sensibilisation. Il serait responsable des réactions d'hypersensibilité de type retardé.

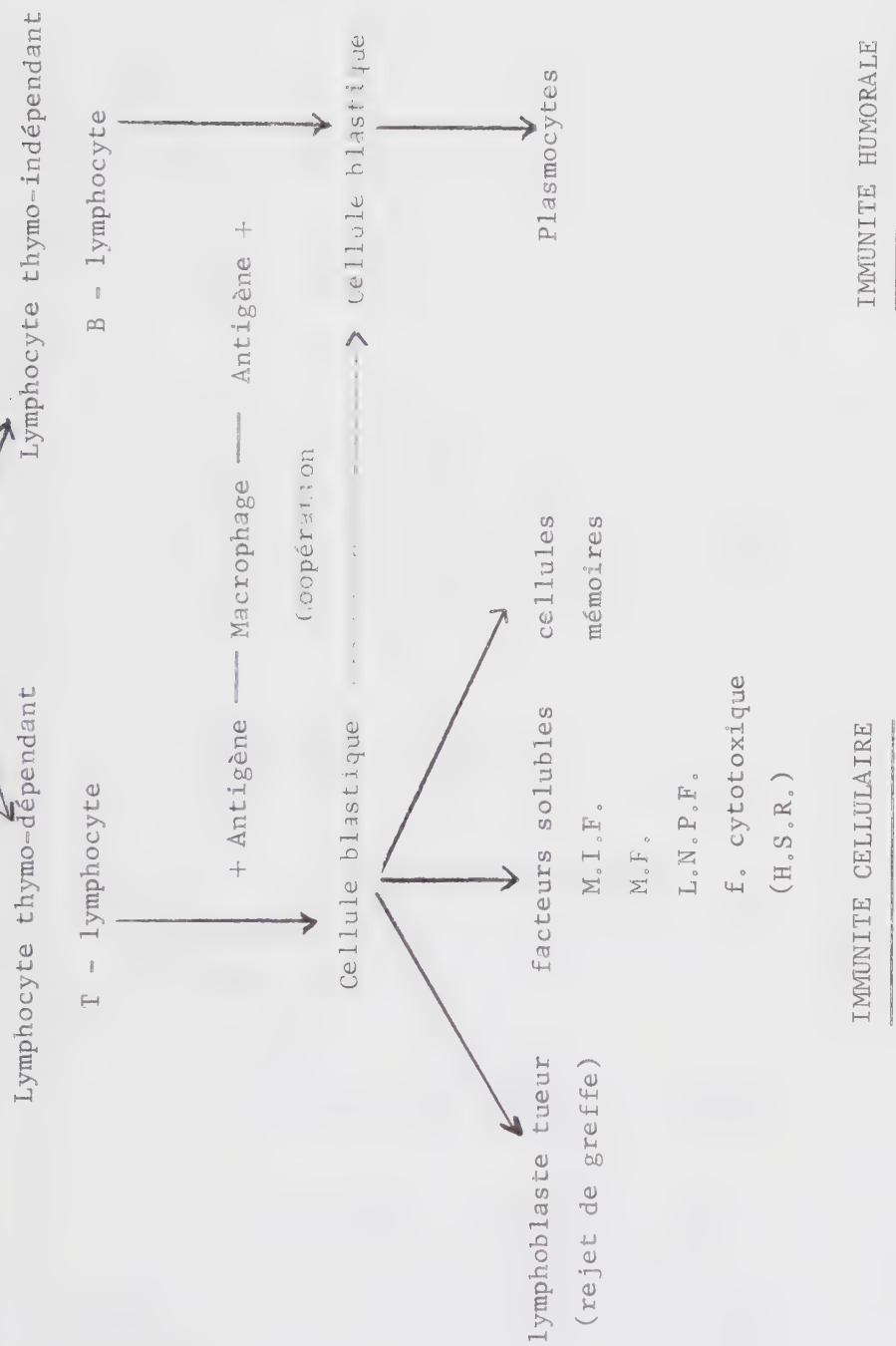


Figure 5.- Schéma de la réponse immunologique d'après ROITT (156).

3) Coopération cellulaire

La complexité de la réponse immunologique atteint là un paroxysme. On sait actuellement que les systèmes immunitaires humoraux et cellulaires, autrefois nettement séparés, sont en fait étroitement liés (132, 179). La production d'anticorps ne peut se faire normalement s'il y a intégrité des processus cellulaires. Il existe, par un mécanisme de coopération, une interaction entre les cellules de la lignée thymique ou T-lymphocytes et celles de la lignée médullaire probablement contrôlées par l'équivalent bursique, M ou B-lymphocytes (fig. 5).

Au terme de ce chapitre complexe sur le développement de l'immunité à médiation cellulaire, il convient, de façon plus pratique pour le clinicien, d'insister sur l'importance prépondérante de ce système dans la défense de l'organisme vis-à-vis des infections à virus, à candida ou à certains germes vivants comme le bacille de Calmette et Guérin.

IV - METHODES D'EXPLORATION

Une fois ces connaissances théoriques énoncées, il importe beaucoup plus, pour le clinicien, de savoir quels sont les moyens mis à sa disposition pour étudier de façon aussi complète que possible, le système immunitaire.

1) Exploration de l'immunité humorale

Il apparaît relativement aisé d'apprécier la valeur de ce système.

- Electrophorèse des protéines sériques :

Quelle que soit la technique utilisée (papier, gelose, acétate de cellulose, gel d'amidon), cet examen ne permet d'apprécier le taux des immunoglobulines que d'une manière globale et relativement grossière. Il peut cependant conserver une valeur très relative de dépistage.

Les méthodes immunologiques, fondées sur les propriétés antigéniques des protéines ont une plus grande valeur.

L'IMMUNO-ELECTROPHORESE permet de préciser la sélectivité d'un déficit par révélation avec un antisérum spécifique.

C'est surtout aux techniques de DOSAGE PONDERAL DES IMMUNOGLOBULINES qu'il convient de s'adresser. Différents procédés peuvent être utilisés, le plus courant est l'immuno-diffusion radiale mise au point par MANCINI, le plus sensible est le dosage radio-immunologique.

Il convient cependant de souligner qu'aucune de ces techniques n'est sans faille, aussi l'interprétation des résultats peut-elle prêter à discussion. On estime cependant que l'erreur ne doit pas excéder 10 % de la valeur donnée.

Il est également évident que le taux ne peut être interprété qu'en référence à des normes qui varient en fonction de l'âge et du sexe (4, 176). L'idéal, difficilement réalisable en pratique, serait que ces normes soient établies par chaque laboratoire.

Détermination quantitative des anticorps circulants.

Ceci représente le deuxième volet, plus dynamique, de l'exploration de l'immunité humorale. Plusieurs anticorps peuvent être dosés :

a) La recherche des anticorps naturels se fait par la mesure du taux des isohémagglutinines sanguines naturelles.

b) Le dosage des anticorps induits par une vaccination antérieure (anticorps antipoliomyélitiques, antitoxines diphtériques, tétaniques...) peut-être très utilement sensibilisé par une revaccination. Mais il faut rappeler que les vaccins vivants sont impérativement proscrits chez les malades suspects de déficit immunitaire.

c) La mesure du taux des anticorps dirigés contre des antigènes

fréquemment rencontrés (antistreptolysine, antistreptokinase antistaphylolysine...) peut être très utile.

Les résultats doivent toujours être discutés. Une nette positivité permet d'éliminer un trouble global de l'immunité humorale. Une négativité demande toujours a être interprétée dans un certain contexte.

- Myélogramme

L'absence de plasmocytose médullaire est un signe valable de déficit humoral. Une telle affirmation ne peut être donnée qu'après une lecture patiente de plusieurs prélèvements.

2) Exploration de l'immunité cellulaire

L'étude de ce système apparaît beaucoup plus complexe. Un grand nombre de méthodes est en effet à la disposition du clinicien. Ceci tend probablement à prouver qu'aucune n'est parfaite mais aussi que chacune n'explore qu'un aspect des processus cellulaires de défense. Certaines techniques étudient la reconnaissance de l'antigène par le lymphocyte, d'autres la capacité du lymphocyte réactif de produire une réponse d'hyper-sensibilité in vivo ou in vitro.

- Numération des lymphocytes

Cette mesure simple garde toute sa valeur, mais elle ne permet de rechercher qu'un éventuel déficit quantitatif.

Il apparaît évident d'exprimer les résultats en nombre de lymphocytes par mm^3 et non en pourcentage.

L'affirmation d'une lymphopénie ne peut se faire qu'en se référant à des normes qui varient en fonction de l'âge. Elle devra être confirmée à des examens successifs.

Dans les premiers mois de la vie, un taux de lymphocytes inférieur à $2\,000/\text{mm}^3$ est toujours pathologique.

- Exploration de l'hypersensibilité retardée

Elle peut être effectuée par plusieurs procédés :

a) L'étude des réactions cutanées à l'injection intra-dermique d'antigènes (tuberculine, candidine...) est relativement grossière et nécessite une sensibilisation antérieure.

Une réaction positive permet d'affirmer l'intégrité de l'hypersensibilité de type retardé. La négativité de ces tests, surtout dans les 6 premiers mois de la vie, ne permet aucune conclusion.

b) La réponse à une sensibilisation cutanée induite par le dinitrofluoro-benzène (D.N.F.B.) ou le dinitro-chloro-benzène (D.N.C.B.), de technique simple, est plus valable. Le résultat ne doit être interprété qu'après un recul de 2 à 4 semaines.

- Test de transformation lymphoblastique

De technique délicate, ce test est apparu comme un progrès indiscutable. Il permet d'étudier la capacité de transformation et de prolifération du petit lymphocyte en une cellule blastique qui synthétise de l'A.D.N. et peut entrer en mitose. Ceci se fait sous l'action de stimulants non spécifiques, comme la phytohémagglutinine, ou de divers antigènes spécifiques.

La technique purement cytologique, d'interprétation délicate, a été l'objet de nombreuses critiques. Aussi lui préfère-t-on la mesure de l'incorporation de la thymidine tritiée dans l'A.D.N. des lymphocytes, en phase prémitotique, par comptage ou par autoradiographie. Ce procédé très fidèle mais long est encore d'utilisation difficile en pratique courante.

Une diminution franche de la transformation lymphoblastique permet d'affirmer une atteinte globale de l'immunité cellulaire.

- Test de formation des rosettes

Ce test d'utilisation récente utilise une technique d'immuno-cyto-adhérence. Les cellules lymphoïdes sont incubées en présence d'un antigène fixé sur des globules rouges. La liaison récepteur lymphocytaire-antigène se visualise par la formation d'une rosette, un lymphocyte étant entouré par plusieurs globules rouges.

Cette technique permet ainsi d'étudier in vitro les cellules sensibles à l'antigène. Elle explore donc essentiellement les T-lymphocytes, mais également les B-lymphocytes et les macrophages.

- Etude du rejet d'une homogreffe cutanée

Elle représente certainement une excellente méthode théorique.

D'application pratique beaucoup plus délicate, elle doit de toute façon être catégoriquement proscrite si une tentative de reconstitution par greffe médullaire est envisagée.

- Biopsie d'un ganglion ou d'une formation lymphoïde

Si elle se révèle possible, elle permet d'apprécier très utilement la densité des cellules lymphoïdes, la présence des centres germinatifs et l'existence de cellules plasmocytaires.

- D'autres méthodes d'exploration de l'immunité à médiation cellulaires sont effectuées dans des laboratoires privilégiés et ne sont pas encore entrées dans la pratique courante. Des tests comme ceux étudiant l'inhibition de la migration des leucocytes ou des macrophages ou le test de cytotoxicité in vitro permettant d'étudier le rôle destructeur des lymphocytes vis-à-vis des cellules cibles, seront probablement amenés à prendre plus d'ampleur dans les années à venir.

Au terme de ce rappel sur les méthodes d'exploration des systèmes immunitaires, il convient d'insister sur l'importance d'une exploration rapidement conduite et très complète. C'est seulement à l'issue de cette étude qu'il sera possible de préciser la localisation d'un éventuel déficit immunitaire et par là même d'en tirer les conclusions thérapeutiques.

C H A P I T R E V I

P E R S P E C T I V E S N O S O L O G I Q U E S

Ces dernières années, plusieurs tentatives de classification des déficits immunitaires primitifs ont été exposées (83, 99, 108, 139, 172). Ces divers essais reposaient sur des données cliniques, génétiques ou pathogéniques. La plupart d'entre eux apparaissent discutables pour plusieurs raisons. Certaines hypothèses pathogéniques autrefois admises, se sont avérées par la suite, inexactes ou incomplètes. La multitude de synonymes ou de noms propres utilisés et une terminologie mal appropriée donnaient l'impression d'une grande confusion. Pour pallier à ces défauts et clarifier les esprits, un groupe d'immuno-pathologistes de diverses nations s'est récemment réuni, sur l'initiative de l'Organisation Mondiale de la Santé (63). La classification uniformisée qui en a résulté, reprend dans ses grandes lignes un essai antérieur proposé par SELIGMAN, FUDENBERG, et GOOD (172). C'est sur cette base de travail qu'il convient de replacer les déficits immunitaires combinés.

Quel que soit le type du déficit, les carences immunitaires possèdent un certain nombre de points communs. Le principal est certainement une grande sensibilité aux infections. Ces infections sont souvent en rapport avec des germes banaux ou avec des agents dont la virulence est faible ou nulle chez le sujet normal (*candida*, *pneumocystis carinii*, virus communs, bacille de Calmette et Guérin...). Leur évolution récidivante et sur un mode chronique est très évocatrice. Les grandes surfaces tissulaires, première barrière de protection contre le milieu extérieur, ne sont pratiquement jamais épargnées. Ceci explique la grande fréquence des éruptions cutanées ou des troubles digestifs. La possibilité de survenue en cours d'évolution des manifestations de type auto-immun ou des lymphoreticulopathies malignes représente un autre point commun.

L'examen clinique n'apporte en général que peu de renseignements utiles. Tout l'effort doit par contre, porter sur les explorations complémentaires.

I - AGAMMAGLOBULINEMIE INFANTILE LIEE AU SEXE

Cette affection, décrite pour la première fois en 1952 par BRUTON (27), représente un déficit isolé de l'immunité humorale (fig. 6).

Elle ne touche que les garçons car sa transmission obéit aux lois de l'hérédité récessive liée au sexe.

Son tableau clinique est marqué par la succession d'infections récidivantes, essentiellement d'origine microbienne.

Elle se caractérise biologiquement par un effondrement constant et permanent des immunoglobulines dès la disparition des IgG maternelles, et par une intégrité de l'immunité à médiation cellulaire.

Sur le plan anatomo-pathologique, on constate la disparition des centres germinatifs et des plasmocytes au niveau des organes lymphoïdes périphériques.

Le traitement substitutif par des gamma-globulines normalise les troubles infectieux mais permet d'observer avec une relative fréquence certaines complications (hépatite, polyarthrite rhumatoïde).

- Sexe.....	garçon
- Génétique.....	liée au sexe
- Clinique.....	infections microbiennes récidivantes
- Evolution.....	favorable sous traitement
- Complications.....	polyarthrite, hépatite
- Immunité humorale :	
. Immunoglobulines.....	Très diminuées, globalement
. Anticorps.....	O
- Immunité cellulaire.....	Normale
- Ana-Path. :	
. Thymus.....	N
. Tissu lymphoïde.....	N
. Centre germinatif.....	O
. Plasmocytes.....	O
- Traitement.....	gamma-globulines

II - DEFICIT SELECTIF EN IMMUNOGLOBULINES

On a décrit des observations de déficit isolé en IgM, mais le plus souvent, il s'agit d'un DEFICIT SELECTIF EN IgA.

Il n'est pas rare de constater une diminution du taux des IgA sériques ou sécrétoires. Mais elle ne doit être considérée comme pathologique que s'il s'y associe des troubles cliniques, essentiellement représentés par des infections respiratoires et digestives à répétition (60, 83).

- Génétique.....	autosomique récessif ?
- Clinique.....	bronchite, sinusite, diarrhée chronique.
- Immunité humorale	
. Immunoglobulines.....	IgG et IgM normales IgA sériques et sécrétoires absentes.
. Anticorps.....	±
- Immunité cellulaire.....	N
- Ana-Path. =	
. Thymus.....	N
. T. lymphoïde.....	N
. Centre germinatif.....	±
. Plasmocytes.....	Absence de plasmocytes produisant les IgA
- Traitement.....	Gamma-globulines.

- TABLEAU XII -

III - HYPOGAMMAGLOBULINEMIE TRANSITOIRE DU NOURRISSON

Les anomalies observées sont, sur un mode atténué, les mêmes que celles de la maladie de BRUTON.

Son évolution est spontanément favorable.

II - DEFICIT SELECTIF EN IMMUNOGLOBULINES

On a décrit des observations de déficit isolé en IgM, mais le plus souvent, il s'agit d'un DEFICIT SELECTIF EN IgA.

Il n'est pas rare de constater une diminution du taux des IgA sériques ou sécrétoires. Mais elle ne doit être considérée comme pathologique que s'il s'y associe des troubles cliniques, essentiellement représentés par des infections respiratoires et digestives à répétition (60, 83).

- Génétique.....	autosomique récessif ?
- Clinique.....	bronchite, sinusite, diarrhée chronique.
- Immunité humorale	
. Immunoglobulines.....	IgG et IgM normales IgA sériques et sécrétoires absentes.
. Anticorps.....	±
- Immunité cellulaire.....	N
- Ana-Path, =	
. Thymus.....	N
. T. lymphoïde.....	N
. Centre germinatif.....	+
. Plasmocytes.....	Absence de plasmocytes produisant les IgA
- Traitement.....	Gamma-globulines.

- TABLEAU XII -

III - HYPOGAMMAGLOBULINEMIE TRANSITOIRE DU NOURRISSON

Les anomalies observées sont, sur un mode atténué, les mêmes que celles de la maladie de BRUTON.

Son évolution est spontanément favorable.

La place de cette affection dans le cadre des déficits immunitaires est dicutable, car elle se situe à la frontière entre le physiologique et le pathologique. Il s'agit en effet d'un simple retard de la synthèse des immunoglobulines, sans atteinte de l'immunité cellulaire. Pour ROSEN (161), un processus d'iso-immunisation foeto-maternelle anti-gamma-globulines serait à la base de ce trouble.

IV - HYPOPLASIE THYMIQUE

Cette affection exceptionnelle, initialement décrite par DIGEORGE (49) représente une véritable expérience de la nature en reproduisant un trouble isolé de l'immunité à médiation cellulaire (fig. 6).

Elle est secondaire à un défaut de développement embryologique des 3e et 4e fentes branchiales. Elle associe constamment une absence de thymus et de glandes parathyroïdes, plus rarement des anomalies des arcs aortiques.

La symptomatologie est dominée par l'insuffisance parathyroïdienne (convulsions hypocalcémiques), qui masque le déficit immunitaire à manifestation plus tardive.

Sur le plan biologique, tous les tests explorant l'immunité cellulaire sont négatifs. Les taux des lymphocytes circulants et des immunoglobulines restent normaux. La formation des anticorps est, par contre, partiellement atteinte.

Son évolution spontanée est comparable à celle des déficits combinés.

Le traitement est dominé par la greffe de thymus qui restaure entièrement et définitivement le trouble immunologique comme l'ont confirmé quelques observations (9, 10, 33).

- Génétique.....	?
- Clinique.....	Hypocalcémie néo-natale grave. Infections récidivantes, surtout virales, fongiques à pneumocystis.
- Evolution.....	Non traitée fatale.
- Immunité humorale	
. Immunoglobulines.....	N
. Anticorps.....	déficit partiel
- Immunité cellulaire.....	O
- Ana-Path. =	
. Thymus.....	O absence de parathyroïdes
. Centre germinatif.....	+
. Plasmocyte.....	+
- Traitement.....	greffe de thymus.

- TABLEAU XIII -

V - DEFICIT IMMUNITAIRE AVEC ATAXIE-TELANGIECTASIE

Cette affection héréditaire, à mode de transmission autosomique récessif, a été individualisée par Mme LOUIS-BAR.

Elle est très caractéristique par sa séméiologie clinique qui associe une ataxie cérébelleuse, précoce et progressive, à des télangiectasies essentiellement conjonctivales, et inconstamment à des infections respiratoires récidivantes (I8I).

Sur le plan biologique, on met en évidence de façon non obligatoire un trouble des systèmes immunitaires cellulaires et humoraux (portant surtout sur les IgA).

La survenue d'une affection maligne lymphoréticulaire est fréquemment observée au cours de l'évolution (I00).

Les études anatomiques révèlent une atrophie corticale et paracorticale ganglionnaire et une hypoplasie thymique.

La seule thérapeutique à proposer semble être une greffe de moelle osseuse provenant d'un donneur histo-compatible (7).

- Génétique.....	Autosomique récessif
- Clinique.....	Infections respiratoires récurrentes. Ataxie cérébelleuse Télangiectasies cutanéomuqueuses.
- Evolution.....	Fatale souvent lympho-réticulopathie maligne.
- Immunité humorale	
. Immunoglobuline.....	IgA inconstamment
. Anticorps.....	N
- Immunité cellulaire.....	↘
- Ana-Path. =	
. Thymus.....	Dysplasie. Absence de corpuscule de Hassal.
. T. lymphoïde.....	atrophique
. Centre germinatif.....	N
. Plasmocyte.....	N

- TABLEAU XIV -

VI - DEFICIT IMMUNITAIRE AVEC THROMBOPENIE ET ECZEMA

Ce trouble est mieux connu sous le nom de syndrome de WISKOTT-ALDRICH (1).

Il associe des infections virales, fongiques ou microbiennes, récurrentes et volontiers auriculaires, à un eczéma et à un syndrome hémorragique en rapport avec une thrombopénie.

L'évolution, inexorablement fatale, est, là encore, fréquemment compliquée par une lymphoréticulopathie maligne. Une réaction de greffon-contre-hôte, survenant après transfusion, a également été observée (52).

Le trouble immunologique toucherait la captation de l'antigène par le macrophage (fig. 6). Ceci se traduit par une atteinte variable et partielle des deux systèmes immunitaires (36).

Un essai de greffe de moelle osseuse histo-compatible a permis d'entraîner une restauration immunologique complète (12).

- Génétique.....	Liée au sexe
- Clinique.....	Eczema - Infection
	Thrombopénie
- Evolution.....	Non traitée, fatale.
	Fréquence des lymphoréticulopathies malignes.
- Immunité humorale ;	
. Immunoglobulines.....	↘ inconstante IgM
. Anticorps.....	Absence A.C. naturels
- Immunité cellulaire.....	
. H.S.R.....	↘
. T.T.L.....	N
- Ana-Path. =	
. Thymus.....	N
. T. lymphoïde.....	N ou ↘
. Centre germinatif.....	N
. Plasmocytes.....	N
- Traitement.....	Greffe de moelle histo-compatible

- TABLEAU XV -

VII - DEFICIT IMMUNITAIRE AVEC THYMOME

L'agammaglobulinémie avec thymome, ou syndrome de GOOD (106) constitue un autre exemple d'affection touchant les deux systèmes immunitaires.

La particularité clinique est représentée par une tumeur thymique, qui précède parfois de plusieurs années le déficit en immunoglobulines néanmoins primitif.

Sur le plan biologique, il s'y ajoute parfois une aplasie isolée de la lignée rouge ou une éosinopénie marquée.

L'ablation de la tumeur ne modifie pas les troubles. Ceci rend encore plus obscurs les rapports entre le déficit immunitaire et le thymus.

- Génétique.....	?
- Clinique.....	Infections récidivantes. Thymome.
- Troubles associés.....	Inconstants - Anémie - Eosinopénie
- Immunité Humorale :	
. Immunoglobulines.....	↘
. Anticorps.....	0
- Immunité Cellulaire.....	↘
- Ana. Path. =	
. Thymus.....	Tumeur du stroma épithélial, de type fuso-cellulaire.
. T. lymphoïde.....	+ atrophique
. Centre germinatif.....	↘ ou 0
. Plasmocytes.....	↘ ou 0

- TABLEAU XVI -

VIII - DEFICIT IMMUNITAIRE AVEC NORMO OU HYPERIMMUNOGLOBULINEMIE

On a groupé sous ce terme deux types d'affections.

1) Alymphocytose pure normoglobulinémique :

Pour NEZLOF qui l'individualise en 1964 (141), elle représente une véritable expérience de la nature, reproduisant un déficit cellulaire isolé, réplique de l'agammaglobulinémie liée au sexe (fig. 6).

Maladie héréditaire à mode de transmission autosomique récessif, sa séméiologie clinique apparait en tous points, comparable à celle de la lymphocytophtisie.

L'évolution serait plus lentement fatale.

La différence essentielle repose sur la constatation d'un taux normal d'immunoglobulines comme le laissait penser la présence de cellules plasmocytaires dans les organes lymphoïdes.

Les études histologiques par ailleurs, confirment l'hypoplasie du thymus, dépourvu de corpuscule de HASSAL, et l'atrophie du tissu lymphoïde, où cependant quelques centres germinatifs sont visibles.

2) Dysglobulinémies :

Elles sont rattachées à la forme précédente par la similitude des faits cliniques, biologiques et anatomiques.

La teneur en immunoglobulines est très variable, souvent dissociée. Un taux normal ou abaissé d'une classe d'immunoglobuline s'associe souvent à une franche élévation d'une autre classe.

La survenue au cours de l'évolution, d'une affection auto-immune (167) , d'une lymphe-réticulopathie (75) ou d'une réaction greffon-contre-hôte (85) n'est en rien caractéristique de ce déficit.

- Génétique.....	autosomique récessif
- Clinique.....	infections récidivantes virales, fongique, à pneumocystis - Diarrhée Dépérissement.
- Evolution.....	fatale.
- Immunité Humorale.....	
. Immunoglobulines.....	N ou ↗ ou dissociées
. Anticorps.....	O ou ↘
- Immunité Cellulaire.....	O
- Ana-Path. =	
. Thymus.....	Hypoplasique - Absence de corpuscule de HASSAL.
. T. lymphoïde.....	Atrophique.
. Centre germinatif.....	±
. Plasmocytes.....	±

- TABLEAU XVII -

Plus d'une vingtaine d'observations de la littérature semblent répondre aux critères de ce type de déficit (Tableau XVIII). D'autres cas, comme ceux rapportés par BRETON (26) ou SACREZ (166), en font probablement partie mais il y manque la confirmation histologique.

L'étude de ces observations amène un certain nombre de commentaires :

- Ce trouble immunitaire apparaît très voisin, aussi bien dans le domaine clinique que génétique ou histologique, des déficits combinés. La présence d'immunoglobulines à des taux normaux ou élevés, secrétées par des plasmocytes morphologiquement normaux, constitue cependant une différence significative. Cette parenté étroite est illustrée par les cas rapportés par FULGINITI (64) concernant 2 sœurs ; la première présente une forme comparable au syndrome de NEZELOF, la seconde développe une agammaglobulinémie de type suisse où quelques plasmocytes sont néanmoins présents.

Année	Auteurs	Sexe	Géné- tique	Age début	IgG IgA IgM g/l	A.C.	Lympho /mm ³	HSR	TTL	Age décès	Remarques
1964	NEZELOF (141)	M	+	1 m	N : N : N : +		285			16 m	
1965	HATHAWAY (89) Obs. N° 1	F	-	8 m	$\chi = 15,3$		550			9 m	Vaccine G.V.H.R. après transfusion
	Obs. N° 2	M	+	3m½	4,1 : 0,5 : 0,05		700			4 m	
1965	KADOUAKI (107)	M	-	1 m	3,14:1,42:1,69 : -		3500			16 m	Chimérisme lymphocytaire XX/XY G.V.H.R. "spontanée"
1966	FINEMAN (57)	M	+	2 sem	1,5 : 0,05:2 : -		850			11 m	Neutropénie
1966	FULGINITI (64) Obs. N° 1	F	+	7 m	7,74:0,40:1,02		2690 : - :			9 m	Vaccine
	Obs. N° 2	F	+	3 m	9 : 0,46:1,23		830 : - :			26 m	
1966	SCHALLER (167)	F	+	1 m	25 : 3,9 : 0,13: -		900 : - : -			6m½	Glomérulo néphrite aigue Anémie hémolytique Pneumonie à P.C.
1967	GOLDMAN (75)	M	+	3 m	3,6:4,5 : 1,45: -		250 : + : -			29m	Lympho-réticulopathie maligne Anémie auto-immune
1967	LIPSEY (115) - cas N° 2	M	-	6 sem	10,6: 0 : 0 : +		3000			11m½	Rougeole maligne
1967	NAHMIAS (138) cas N° 1	F	+	1m½	3,1:0,8 : 0,32		530			4m	
	cas N° 2	F	+	1 m	$\chi = 3$		800			3m½	

Année	Auteurs	Sexe	Géné- tique	Age début	IgG	IgA g/l	IgM	AC	Lympho /mm ³	HSR	TTL	Age décès	Remarques
1967	RUTHBERG (165)	M	+	7 m	N : N : 	+	-	-	1660	- : -	-	11m½	Vaccin - thrombopénie
1968	BECKROFT (15)	M	-	1 m	18 : 1,8 : 	-	-	-	800			5 m	
1968	DUBILIER (53)	M	-	2 m	4,5 : 0,16 : 1,06				2000			6 m	Syndrome néphro-anémique
1969	PUJOL (152) cas N° 4	M	-	1m½	6 : 0,35 : 1,4				328			6 m	Neutropénie
1970	HONG (96)	M	-	9 m	7,65 : 0,62 : 1,66 : +				130	- : -	-	13m½	Neutropénie-Anticorps anti- thyroglobuline
1971	HITZIG (94) Cas N° 1	M	+	1sem					800			6m½	
	Cas N° 2	M	+	3 m	7,1 : 0,5 : 0,6 : -	-			700	- : -	-	9m½	Greffe thymus et cellules hépatiques.
	Cas N° 3	M	+	5sem	11,2 : 0,25 : 0,35 : -	-			500	- : -	-	14m	TTL normal après élimination des neutrophiles Chute des IgG à 1 an
1971	LOTTI (117)	M	-	2sem	4,6 : 0,5 : 0,38				3000			5m	

- L'observation N° 3 de HITZIG (94) est remarquable en ce sens que les immunoglobulines, initialement présentes à un taux élevé, vont progressivement disparaître. Aussi cet auteur se demande-t-il s'il convient d'individualiser un déficit immunitaire normoglobulinémique ou simplement de parler d'une forme atténuée de déficit combiné. On pourrait ainsi supposer qu'il existerait à la naissance, chez de tels malades, un nombre plus restreint de clones cellulaires. Ces derniers compenseraient leur faiblesse numérique par une production accrue d'immunoglobulines. Progressivement, ces clones cellulaires s'épuiseraient pour produire en phase terminale un type monoclonal de globuline, avant de disparaître.

- Le phénomène de la coopération cellulaire, montrant la dépendance de l'immunité humorale vis-à-vis du système cellulaire peut néanmoins permettre d'expliquer l'évolution des troubles biologiques observés, et ainsi justifier l'individualisation du syndrome de NEZELOF.

IX - DEFICIT IMMUNITAIRE AVEC NANISME MICROMELIQUE

C'est à DAVIS (45) que l'on doit la première description de l'association d'un déficit immunitaire ayant tous les caractères de la lymphocytophtisie à des anomalies morphologiques et osseuses, improprement appelées achondroplasie. Des cas semblables furent rapportés par la suite (2,67).

La symptomatologie clinique, les données biologiques et anatomo-pathologiques sont strictement superposables à celles des déficits combinés.

Les troubles morphologiques en sont la particularité. Ils sont représentés par un nanisme à membres courts sans déformation cranio-faciale. L'examen radiologique objective une brièveté des os longs avec élargissement en cupule des métaphyses, un aplatissement des corps vertébraux et l'absence d'anomalies de la voûte crânienne en dehors d'une saillie des bosses frontales (2).

Par ailleurs, chez le frère et la soeur étudiés par GATTI (67), une dysplasie ectodermique complète le tableau. Dans ce cadre, on peut rapprocher deux autres cas d'association d'un déficit immunitaire à une dysplasie chondro-extodermique (56, 118).

Il apparait à l'évidence que la réunion de plusieurs affections, déjà exceptionnelles en elles-mêmes, ne peut pas être considérée comme une simple coïncidence. Peut-être faut-il voir là, un trouble biochimique commun à des cellules d'origine embryologique différente (66).

X - DEFICIT IMMUNITAIRE AVEC HYPOPLASIE GENERALISEE DE L'HEMATOPOIESE

On a rapporté d'exceptionnelles observations de "dysgénésie réticulaire" (187) ou d'"aleucie congénitale" (72, 113), où le trouble se situe au niveau de la cellule souche hématopoiétique (fig. 6).

Le déficit immunitaire est global et s'associe à une hypoplasie de toutes les lignées sanguines.

L'évolution se fait vers la mort en quelques jours.

Les constatations histologiques sont semblables à celles notées dans les autres carences combinées.

XI - DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE

C'est à ce niveau que s'intègre l'hypogammaglobulinémie avec hypoplasie thymique et lymphopénie.

Trois formes peuvent être décrites suivant le critère génétique :

- La forme autosomique récessive correspond au type suisse de GLANZMANN (73), avec déficit presque total des deux systèmes immunitaires.
- La forme liée au sexe de GITLIN (70) se caractériserait en outre, par un déficit global moins marqué et par une évolution plus prolongée.
- La forme sporadique est plus rare.

En fait, après étude de l'ensemble des observations de la littérature, il n'apparait entre ces 3 formes, pas d'autre différence que celle du mode de transmission. Les techniques actuelles montrent que le déficit n'est

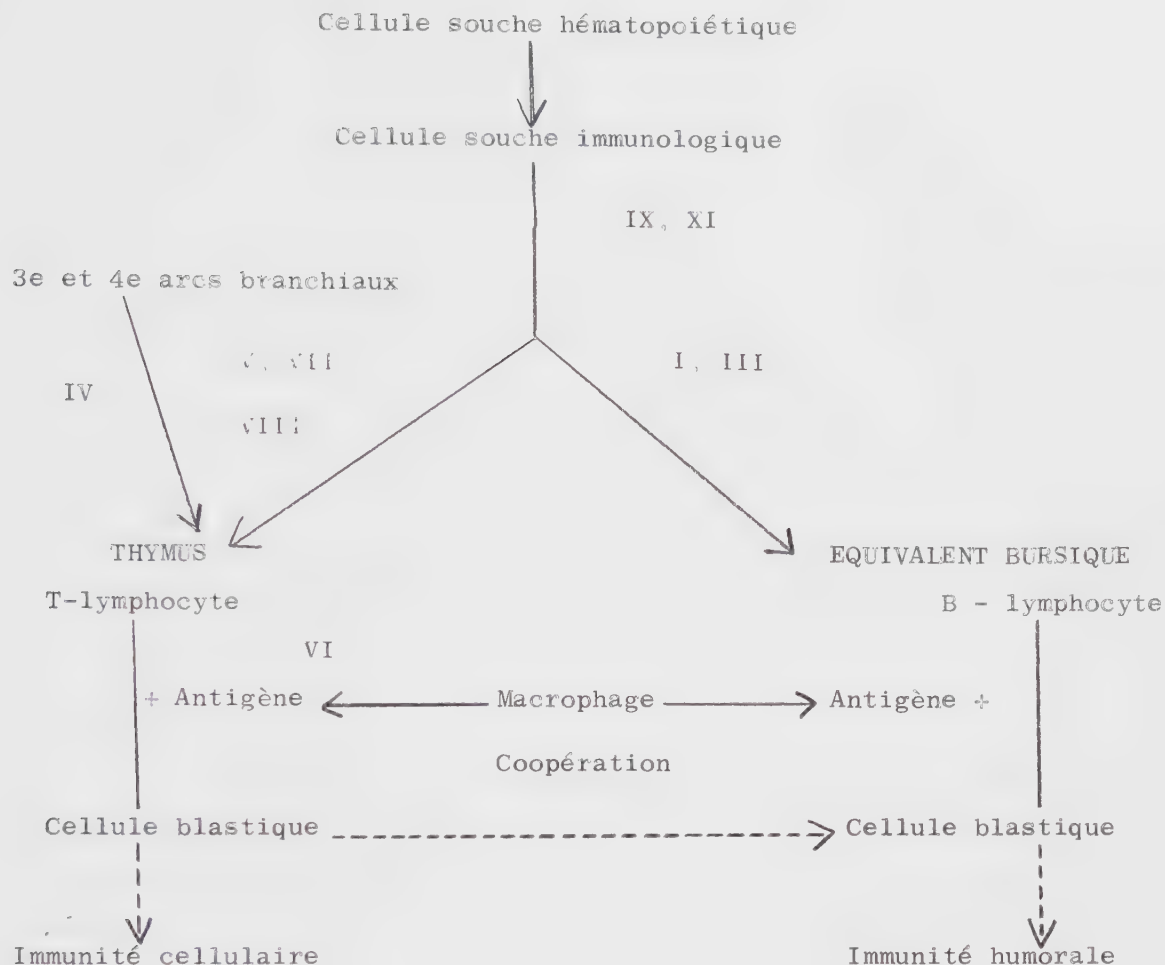
jamais total. La rapidité de l'évolution est moins fonction de l'intensité du trouble biologique que du mauvais environnement bactériologique ou d'erreurs thérapeutiques.

- Génétique.....	autosomique récessif, ou lié au sexe ou sporadique.
- Clinique.....	Infections récidivantes, virales, fongiques, à pneumocystis carinii. Diarrhée - Dépérissement.
- Evolution.....	non traitée, fatale.
- Immunité Humorale	
. Immunoglobulines.....	↘
. Anticorps.....	O
- Immunité cellulaire.....	O
- Ana-Path. =	
. Thymus.....	Hypoplasique - Absence de corpuscule de HASSAL.
. T.Lymphoïde.....	atrophique.
. Centre germinatif.....	O
. Plasrocytes.....	O
- Traitement.....	Grefte de moelle osseuse.

- TABLEAU XIX -

XII - Il existe enfin un certain nombre d'observations de carence immunitaire difficiles à classer. Il en est ainsi de l'amnésie immunitaire ou de la détérioration progressive du tissu lymphoïde ou d'autres types encore (37, 55, 155, 169). L'affinement des techniques actuelles d'exploration doit tendre à dissoudre ce groupe disparate.

Pour résumer cette classification des déficits immunitaires primitifs qui doit être autre chose qu'une simple énumération, on peut, à l'aide d'un schéma, faire ressortir le niveau du trouble (fig. 6). Ce tableau, forcément incomplet, se base sur les notions actuelles. Il demandera très certainement à être corrigé au fur et à mesure de la progression des connaissances en immunologie.



- I - Agammaglobulinémie liée au sexe.
- II - Déficit sélectif en immunoglobulines.
- III - Hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson.
- IV - Hypoplasie thymique.
- V - Ataxie-télangiectasie.
- VI - Déficit immunitaire avec thrombopénie et eczéma.
- VII - Déficit immunitaire avec thymome.
- VIII - Déficit immunitaire avec normo ou hyperimmunoglobulinémie.
- IX - Déficit immunitaire avec nanisme micromélique.
- X - Déficit immunitaire avec hypoplasie généralisée de l'hématopoïèse.
- XI - Déficit immunitaire combiné.

- Figure 6 -

C H A P I T R E V I I

P E R S P E C T I V E S T H E R A P E U T I Q U E S

L'étude des déficits immunitaires combinés se terminait il y a encore peu d'années, par des conclusions très pessimistes. Les nombreuses tentatives thérapeutiques n'améliorait en rien l'évolution, souvent même l'issue irrémédiablement fatale, en était accélérée (3). Les progrès considérables, accomplis aussi bien dans le domaine de l'immunologie que dans la connaissance des systèmes d'histo-comptabilité, ont entièrement bouleversé les notions antérieures. Plusieurs essais thérapeutiques récents sont là pour en témoigner (8, 46, 67, 84, 127, 128). La restauration immunologique complète apparaît aujourd'hui possible mais elle nécessite une rigueur sans faille dans la conduite du traitement.

I - TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

- Les gamma-globulines

Les injections intramusculaires périodiques de gamma-globulines ont totalement modifié le pronostic des déficits humoraux isolés, et tout particulièrement celui de l'agammaglobulinémie infantile liée au sexe (162).

Il en est tout autrement dans les carences immunitaires combinées,

Quel que soit le type utilisé (gamma-globulines standard ou hyperimmunes) quel que soit la posologie ou le mode d'administration, leur inefficacité est totale. La préparation intraveineuse, aujourd'hui mieux tolérée et très intéressante dans d'autres domaines, est également illusoire (164).

- Lutte contre l'infection

. Antibiotiques et antimycosiques :

Ils sont évidemment indiqués devant une infection déclarée. Mais leur efficacité n'est le plus souvent que transitoire ou incomplète, n'empêchant pas les multiples récurrences. Leur utilisation continue entraînant l'écllosion de germes résistants, semble à proscrire.

. Maintien dans un environnement stérile :

Cet aspect du problème apparaît par contre fondamental, au moins comme appoint thérapeutique, dans l'attente d'une reconstitution immunologique complète.

Maintenir une atmosphère rigoureusement sans germe relève actuellement du domaine de l'utopie et nécessite des mesures strictes d'asepsie qu'il est difficile de mettre en pratique. Il existe cependant, dans quelques centres privilégiés, des enceintes stériles qui se sont avérées suffisamment efficaces (58, 84). Dans l'observation N° 1 de FLAD (58), cette seule méthode a permis, après l'échec prévisible d'une greffe de thymus, de maintenir le malade en vie au-delà de la première année.

Cette méthode ne doit être employée que de façon temporaire. On connaît en effet, les difficultés de développement des systèmes immunitaires chez les animaux de laboratoires vivant trop longtemps en atmosphère stérile ("germ-free"). Ceci pourrait, par la suite, empêcher la reconstitution immunologique définitive.

. Pentamidine :

La fréquence de survenue d'une pneumonie à pneumocystis carinii au cours de l'évolution, est très élevée. Aussi devant la moindre suspicion clinique ou radiologique de cette affection, et sans attendre la preuve bactériologique d'obtention toujours difficile, on est en droit d'utiliser largement la pentamidine. Il faut cependant savoir que cette thérapeutique, d'efficacité variable, n'est pas dénuée de danger (153).

- Thérapeutique transfusionnelle

Il est habituel de considérer que les transfusions sanguines constituent un bon élément d'appoint dans la lutte contre les infections sévères survenant sur un terrain fragile. Aussi des prescriptions de sang total ou déplasmatisé, voire de concentrés de globules blancs, ont-elles été ordonnées dans la plupart des observations de déficits combinés. L'espoir d'améliorer la lymphopénie semblait un argument encourageant.

Il apparaît à l'heure actuelle indiscutable que ce mode de traitement a entraîné, dans un grand nombre de cas, des réactions greffon-contre-hôte rapidement mortelles. Cette réaction est, rappelons-le, provoquée par l'introduction dans l'organisme du malade, d'un grand nombre de cellules lymphocytaires étrangères. C'est pourquoi toute thérapeutique transfusionnelle doit être formellement interdite chez de tels enfants. En théorie il serait toujours possible de transfuser à l'aide du sang provenant d'un donneur histo-compatible.

II - TRAITEMENT A VISÉE ETIOLOGIQUE

Cet aspect du traitement, variable et longtemps décevant a suivi les progrès de l'immuno-pathologie. On retrouve ainsi dans les observations publiées une évolution continue vers les succès thérapeutiques actuels.

- Grefe de thymus

En raison de l'analogie étroite qui existe entre la "maladie des

rabougris" des souris ayant subi une thymectomie néo-natale, et le tableau présenté par les enfants porteurs d'un déficit immunitaire de type suisse, on pensait autrefois que tout était lié à l'absence de développement du thymus.

Observations :

C'est pour cette raison que plusieurs auteurs ont proposé une reconstitution immunologique par une greffe de thymus (22, 34, 58, 86, 120, 150).

Le procédé technique utilisé est simple. Le greffon est prélevé sur des foetus ou des prématurés immédiatement après la mort. Après fragmentation, le thymus est implanté dans la cavité péritonéale ou plus souvent dans une gaine péri-musculaire.

Résultats :

Les résultats obtenus sont, dans leur ensemble, décevants, le cours normal de la maladie n'étant pas modifié.

Quelques faits contradictoires sont parfois notés :

- Dans l'observation de HARBOE (86), la greffe semble induire la formation d'une globuline monoclonale IgG et d'une globuline monoclonale IgM, dont le phénotype Gm1 est semblable à celui du père du donneur.

- ROSEN (159) observe après la greffe une allergie passive à la candidine, sans modification du taux sanguin des lymphocytes et de la réponse à une sensibilisation au D.N.F.B.

- Le cas n° 1 de FLAD (58) est également à individualiser. Après séjour du malade en atmosphère stérile, une transplantation de tissu thymique foetal entraîne, de façon temporaire, une augmentation du nombre des lymphocytes circulants et leur stimulation en présence de phyto-hémagglutinine. Par contre le test au D.N.C.B. reste négatif, et le taux des immunoglobulines demeure inchangé. A l'âge de 1 an, une nouvelle tentative entraîne la même stimulation isolée et fugace des lymphocytes. La survie de ce malade est certainement à mettre sur le compte de l'environnement stérile. Les réponses immunologiques observées après la greffe sont probablement déclenchées par l'apport

du facteur thymique humoral.

- Greffe de cellules hépatiques foetales

Devant l'inefficacité de la méthode précédente et dans l'hypothèse où le trouble se situerait au niveau de la cellule souche hématopoiétique, d'autres auteurs ont proposé une greffe de cellules hépatiques foetales.

Observations :

Cette transplantation a parfois été pratiquée de façon isolée (68, 69). Le plus souvent elle est associée à l'apport de fragments thymiques (81, 93, 97, 101) ou de cellules spléniques (194).

La méthode employée est généralement simple. Les extraits hépatiques proviennent d'un ou de plusieurs foetus. Ils sont ensuite broyés puis greffés au malade par voie veineuse ou intra-péritonéale.

Résultats :

L'évolution fatale n'a pas été influencée par ce mode de traitement.

Quelques modifications du comportement immunologique sont cependant à noter :

- HITZIG (93) observe, après transplantation de cellules hépatiques et thymiques, une normalisation du taux des lymphocytes circulants et l'apparition d'anticorps après vaccination. Par contre les tests de transformation lymphoblastique et au D.N.F.B. restent négatifs.

- Une tentative semblable faite par HONG (97), chez un garçon complétée par des transfusions de sang maternel, entraîne une stimulation des lymphocytes en présence de phyto-hémagglutinine et la constatation d'un chimérisme lymphocytaire XX/XY. Le décès survient 15 jours plus tard dans un tableau de réaction greffon-contre-hôte.

- Grefe de moelle osseuse allogénique

On sait actuellement que le trouble primitif se situe au niveau de la cellule souche immunologique d'origine médullaire. Cette connaissance débouche sur deux éventualités thérapeutiques :

- D'une part on peut apporter une population de cellules souches provenant d'un donneur normal et qui deviendraient immuno-compétentes sous l'influence des processus de différenciation de l'hôte.

- D'autre part on peut transplanter directement des cellules immunologiquement compétentes d'un donneur normal.

Ainsi, diverses tentatives de greffe de moelle osseuse provenant de donneurs volontaires ont été entreprises, avec des résultats variables, à la suite de ALLIBONE (5).

Les premières constatations furent décevantes (5, 51, 87, 91, 93, 112, 134, 152, 160). L'ébauche d'une reconstitution immunologique semblait pourtant confirmer les conceptions pathogéniques de l'affection (160).

Dans la plupart des cas, l'évolution fatale était accélérée par la survenue d'une réaction greffon-contre-hôte. La même complication après greffe de moelle allogénique avait été observée par MATHE dans d'autres circonstances (122).

L'étape suivante est à mettre sur le compte des progrès accomplis dans la connaissance des systèmes d'histo-compatibilité de l'homme et des techniques permettant de les apprécier. Ainsi débouche-t-on sur le seul traitement actuellement envisageable.

- Grefe de moelle osseuse compatible

. Histo-compatibilité :

Elle se définit comme le rapport existant entre les tissus du

donneur et ceux du receveur. Ce rapport est fonction des identités qui existent entre certaines structures membranaires des différentes cellules. Ce sont ces structures qui forment les antigènes d'histo-compatibilité ou de transplantation.

Les principaux systèmes d'histo-compatibilité de l'homme sont maintenant bien connus (35, 44). On en connaît au moins six. Le système A.B.O. en représente un; le système H.L-A. est le système majeur, qui est déterminé par une région chromosomique particulière.

En raison de la complexité de ces systèmes, une histo-compatibilité parfaite ne peut se retrouver qu'entre des jumeaux monozygotes. Le mode de transmission héréditaire des antigènes de transplantation permet de comprendre que les chances d'obtenir une compatibilité rapprochée sont statistiquement nettement plus élevées dans une fratrie que dans le reste de la population.

Les moyens d'exploration de l'histo-compatibilité sont variés. Certaines méthodes sont globales : culture mixte de lymphocytes, épreuve de cyto-toxicité. On leur préfère actuellement les études analytiques, déterminant directement les groupes A.B.O. et H.L-A.

Observations :

Quelques rares tentatives de greffe de moelle osseuse compatible ont jusqu'à présent été pratiquées. Dans tous les cas l'évolution a permis de confirmer les données précédentes. Les principaux travaux sont dûs à l'équipe d'immuno-pathologistes infantiles de l'université du Minnesota, sous la direction de GOOD (8, 67, 127, 128).

a) La première observation est rapportée par GATTI (67) en 1968, chez un garçon de 5 mois porteur d'un déficit immunitaire combiné. Le donneur est une soeur du malade. Les groupes sanguins A.B.O. sont différents, mais l'histo-compatibilité est bonne comme en témoignent la culture mixte de lymphocytes et les tests de cytotoxicité. Les cellules médullaires sont prélevées par ponctions multiples puis administrées à l'enfant par voie intrapéritonéale. Le nombre total de cellules greffées s'élève à 1×10^9 .

L'évolution est marquée, 15 jours après la greffe, par la survenue transitoire d'une réaction greffon-contrôle-hôte d'intensité modérée et confirmée par l'étude histologique d'un prélèvement cutané.

Sur le plan biologique on assiste à une restauration immunologique totale mise en évidence par un certain nombre de faits : le taux des lymphocytes s'élève dès la première semaine; les anticorps naturels sont retrouvés; le test de transformation lymphoblastique se positive de même que la réaction au D.N.F.B.; le taux des immunoglobulines monte à partir de la fin du 1er mois pour atteindre un taux normal 2 mois après; enfin la preuve formelle de la prise de la greffe est apportée par la constatation d'un chimérisme lymphocytaire XX/XY.

Cependant, deux mois après, s'installe une hypoplasie médullaire progressive qui oblige à pratiquer une nouvelle transplantation de moelle osseuse provenant du même donneur. Cette tentative entraînera un chimérisme de tous les éléments cellulaires hématopoiétiques (11).

Avec un recul de plus de 2 ans l'état de l'enfant apparaît normal.

b) Une autre transplantation de moelle osseuse compatible a été effectuée par la même équipe chez un garçon de 6 mois (8, 127). Le donneur est une soeur du malade.

Avec un recul de 1 an la reconstitution des systèmes immunitaires apparaît également totale.

Au cours de l'évolution il est à noter la survenue d'une réaction greffon-contrôle-hôte. Les premiers signes ne sont apparus qu'à retardement 40 jours après la greffe. Ils se sont manifestés, sur un mode très atténué, par des lésions cutanées cliniques et histologiques d'évolution chronique mais spontanément favorable.

c) Chez un troisième malade les mêmes auteurs ont également observé une maladie secondaire subaiguë parallèlement à un début de restauration de l'appareil immunitaire (128).

Cet enfant est néanmoins décédé d'une pneumonie à pneumocystis

carinii dont les premiers symptômes étaient antérieurs à la greffe.

d) En Europe de KONING, DICKE et van BEKKUM (46) ont effectué avec succès, chez un garçon de 3 mois, une tentative semblable complétée par une greffe de thymus. Les cellules médullaires sont prélevées chez une soeur possédant les mêmes groupes tissulaires et érythrocytaires que le malade. Puis elles sont centrifugées sur un gradient d'albumine. Ce procédé technique très brillant a pour but d'éliminer les cellules lymphoïdes du greffon, afin de ne conserver que les cellules souches et permettre ainsi de prévenir la maladie secondaire.

Avec plusieurs mois de recul l'état de l'enfant apparaît normal.

e) Une observation plus récente de GRISCELLI fait état des mêmes constatations chez un garçon de 10 mois, préalablement maintenu en enceinte stérile (84). Le greffon provient d'une soeur du malade possédant les mêmes antigènes de transplantation.

Une réaction greffon-contre-hôte modérée et transitoire est néanmoins observée. La reconstitution immunologique est bonne, mais l'état de l'enfant est altéré par la persistance de séquelles neurologiques secondaires à une méningite bactérienne contractée antérieurement à la greffe de moelle.

Résultats :

Les effets obtenus après une greffe de moelle osseuse compatible apparaissent donc très encourageants puisque l'on assiste à l'élaboration de systèmes immunitaires normaux.

Certaines remarques doivent cependant venir tempérer cet optimisme :

- Le nombre de cas publiés est encore trop faible pour permettre des conclusions définitives.

- Le recul est insuffisant pour connaître l'avenir définitif de ces greffés. On est en droit de se demander s'ils ne représentent pas un terrain particulièrement propice à la survenue d'hémopathies malignes, de cancers ou

d'affections auto-immunes. Cette hypothèse n'est pas tant en relation avec le déficit immunitaire initial, que surtout avec une réaction greffon-contre-hôte chronique engendrée par une histo-compatibilité obligatoirement imparfaite, et qui se poursuit probablement, même en l'absence de stigmates macroscopiques (171).

- Ce mode de traitement n'a de valeur que s'il est effectué très précocement chez un enfant indemne d'infection sévère.

- Les chances d'obtenir un donneur histo-compatible sont statistiquement très faibles. Insignifiantes dans une population donnée, elles s'élèvent à 25 % dans une fratrie. En l'absence d'identité d'antigènes tissulaires on peut utiliser certains procédés de conditionnement, mieux connus dans la transplantation d'autres organes. L'irradiation préalable et l'utilisation du Cyclophosphamide se sont avérés décevants (122). Par contre le conditionnement du receveur à l'aide de sérum anti-lymphocytaire (S.A.L.), administré pendant une dizaine de jours avant la transplantation, apparaît beaucoup plus valable. Une tentative de ce type a été effectuée par FLAD chez un garçon de 41 semaines (58). Les cellules médullaires prélevées sur un donneur non compatible sont préparées selon la technique de DICKE. La préparation du malade par du S.A.L. est effectuée pendant 5 jours. Aucune maladie secondaire n'est observée après la transplantation. Mais la reconstitution immunologique n'est que partielle et transitoire.

Au terme de cette étude sur les perspectives thérapeutiques actuelles dans les déficits immunitaires primitifs combinés, on peut proposer un protocole de traitement. Celui-ci exige beaucoup de rigueur et ne peut être valablement envisagé qu'en milieu spécialisé.

III - SCHEMA THERAPEUTIQUE

Deux grandes éventualités se présentent en pratique :

- Dans un contexte familial évocateur.

Dès la naissance l'enfant est placé dans une enceinte stérile.

La preuve du déficit doit être rapidement apportée par l'étude clinique (examen des organes lymphoïdes cliniquement appréciables) et surtout les explorations paracliniques (recherche d'une ombre thymique radiologique, d'une lymphopénie, test de transformation lymphoblastique).

- Devant un cas sporadique.

Les conditions sont d'emblée plus défavorables puisque le diagnostic ne peut être porté que chez un enfant ayant eu des épisodes infectieux récidivants et à l'état général déjà altéré.

Dans tous les cas il faudrait :

1°) MAINTENIR L'ETAT DE SANTE

* Ne jamais faire : - de transfusion sanguine

- de vaccins vivants

- de greffe de peau

* Mettre le malade dans une enceinte stérile.

* Traiter les infections déclarées.

* Ordonner de la Pentamidine en cas de suspicion de pneumonie à *Pneumocystis Carinii*.

2°) ENVISAGER UNE GREFFE DE MOELLE OSSEUSE

Etudier chez l'enfant et chez les membres de sa famille les principaux systèmes d'histo-compatibilité :

- groupes sanguins

- groupes tissulaires : culture mixte de lymphocytes, test de lymphocytotoxicité; détermination du système H.L.A.

a) En cas de donneur compatible, la transplantation peut être effectuée.

b) En l'absence d'histo-compatibilité, deux attitudes peuvent être envisagées :

- on peut prélever des cellules médullaires sur le donneur le moins incompatible et les préparer selon la technique de DICKE. La greffe sera pratiquée après conditionnement du receveur par du sérum anti-lymphocytaire.

- on peut laisser l'enfant en atmosphère stérile et poursuivre les recherches d'histo-compatibilité sur les donneurs volontaires.

C O N C L U S I O N S

I - L'hypogammaglobulinémie avec hypoplasie thymique et lymphopénie est une entité assez nettement individualisée dans le cadre des déficits immunitaires primitifs de l'enfant.

- Sur le plan clinique, la séméiologie, nullement spécifique, associe un tableau d'infections récidivantes, bactériennes ou fongiques (en particulier des appareils digestif et respiratoire) à une hypotrophie, à des signes cutanés variés et inconstants, et enfin fréquemment à un état fébrile. Dans ce contexte infectieux, la constatation de l'absence d'organes lymphoïdes cliniquement appréciables et d'ombre thymique radiologique, doit attirer l'attention.

- Sur le plan immunologique, cette affection se caractérise par un déficit combiné. L'atteinte de l'immunité humorale se matérialise par la diminution du taux des immunoglobulines sériques et l'absence d'anticorps circulants. L'atteinte de l'immunité à médiation cellulaire se manifeste par une lymphopénie et une absence de réponse aux tests d'hypersensibilité retardée et au test de transformation lymphoblastique.

- Sur le plan évolutif, en l'absence de traitement spécifique, la mort survient constamment, en général avant l'âge de 1 an. Un mode évolutif particulier est parfois représenté par une réaction greffon-contre-hôte, dont la survenue est souvent induite par l'apport de cellules immunologiquement compétentes étrangères.

- Sur le plan génétique, à côté des cas sporadiques, il est de nombreux cas héréditaires dont le mode de transmission est parfois autosomique récessif, souvent lié au chromosome X.

- Sur le plan anatomo-pathologique enfin, les signes observés sont très uniformes et associent une hypoplasie du thymus à une atrophie du système

lymphoplasmocytaire.

II - Les meilleures connaissances de la physiologie des lymphocytes et des systèmes thymo et burso-dépendants ont permis de localiser le déficit immunitaire au niveau de la cellule souche immunologiquement compétente d'origine médullaire.

III - Sur ces bases physio-pathologiques, plusieurs tentatives thérapeutiques récentes ont permis d'apporter une note optimiste. Une greffe de moelle, provenant d'un donneur compatible, permet, en apportant des cellules souches immunologiquement compétentes, de restaurer entièrement les défenses immunitaires des enfants atteints de ce type de maladie.

VU : Le Président de la Thèse

J. ROGET

VU et Permis d'Imprimer
Grenoble, le 19 Juin 1972

LE DOYEN DE LA FACULTE

G. CABANEL

B I B L I O G R A P H I E

1. - ALDRICH R.A., STEINBERG A.G., CAMPBELL D.C.
Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. *Pediatrics*, 1954, 13, 133-138.
2. - ALEXANDER W.J., DUNBAR J.S.
Unusual bone changes in thymic alymphoplasia. *Ann. Radiol. (Paris)*, 1968, II, 389-394.
3. - ALLANEAU C.
Les tentatives thérapeutiques dans l'alymphocytose congénitale
Thèse Méd. Paris, 1967, N° 672.
4. - ALLANSMITH M., Mc CELLAN B.H., BUTTERWORTH M., MALONEY J.R.
The development of immunoglobulin levels in man. *J. Pediat.*, 1968, 72, 276-290.
5. - ALLIBONE E.G., GLODIE W., MARMION B.P.
Pneumocystis carinii pneumonia and progressive vaccinia in siblings. *Arch. Dis. Childh.*, 1964, 39, 26-34.
6. - AMLIE R.
Moniliase. ("Essentielle lymphocytophtise" de GLANZMANN et RINIKER). *Ann. paediat. (Basel)*, 1952, 179, 316-320.
7. - AMMANN A.J., GOOD R.A., BIER D., FUDENBERG H.H.
Long-term plasma infusions in a patient with ataxia-telangiectasia and deficient IgA et IgE. *Pediatrics*, 1969, 44, 672-676.
8. - AMMANN A.J., MEUWISSEN H.J., GOOD R.A., HONG R.
Successful bone marrow transplantation in a patient with humoral and cellular immune deficiency. *Clin. exp. Immunol.* 1970, 7, 343-353.
9. - AUGUST C.S., LEVEY R.H., BERKEL A.I., ROSEN F.S., KAY H.E.M.
Establishment of immunological competence in a child with congenital thymic aplasia by a graft of foetal thymus. *Lancet*, 1970, I, 1080-1083.
10. - AUGUST C.S., ROSEN F.S., FILLER R.M., JANEWAY C.A., MARKOWSKI B., KAY H.E.M.
Implantation of a foetal thymus restoring immunological competence in a patient with thymic aplasia (DIGEORGE Syndrome). *Lancet*, 1968, II, 1210-1211.

- II. - AZAR M.M., GATTI R.A., YUNIS E.J., SWANSON J., GOOD R.A.
Survival of group A erythrocytes following bone marrow transplantation for reconstitution of lymphopenic hypogammaglobulinemia.
Blood, 1971, 38, 60-65.
12. - BACH F.H., ALBERTINI R.J., JOO P., ANDERSON J.L., BORTIN M.M.
Bone marrow transplantation in a patient with the WISKOTT-ALDRICH Syndrome.
Lancet, 1968, II, 1364-1366.
13. - BACH J.F.
Les sérums antilymphocytes.
Rev. europ. Etud. clin. biol., 1970, I5, 28-55 et 258-278.
14. - BACH J.F.
Bases cellulaires de la production des anticorps.
1 - La reconnaissance de l'antigène.
Nouv. Presse méd., 1972, I, 1221-1224.
2 - La coopération cellulaire.
Nouv. Presse méd., 1972, I, 1357-1361.
3 - La différenciation des lymphocytes et la production des anticorps.
Nouv. Presse méd., 1972, I, 1431-1434.
15. - BECROFT D.M.C., DOUGLAS R.
Thymic alymphoplasia, monoclonal gammopathy and pneumocystis carinii pneumonia in infant.
Arch. Dis. Childh., 1968, 43, 444-450.
16. - BELLANTI J.A., SCHLEGEL R.J.
The diagnosis of immune deficiency diseases.
Pediat. Clin. N. Amer., 1971, 18, 49-72.
17. - BERG T., JOHANSSON S.G.O.
A case of thymic alymphoplasia with synthesis of IgM globulins.
Act. paed. scand., 1967, 56, 430-435.
18. - BERNARD R., COIGNET J., CASAMATA G., GERIN E.
Un nouveau cas de lymphocytophtisie avec hypogammaglobulinémie à manifestations respiratoires prédominantes.
Pédiatrie, 1963, 18, 821-824.
19. - BERNUTH G., Von MINIELLY J.A., LOGAN G.B., GLEICH G.J.
Hodgkin's disease and thymic alymphoplasia in a 5 month old infant.
Pediatrics, 1970, 45, 792-799.
20. - BERRY C.L.
Histopathological findings in the combined immunity-deficiency syndrome.
J. clin. Path., 1970, 23, 193-202.
21. - BERTHAUX P., MOULIAS R.
Thymus et troubles des fonctions immunitaires ; carences immunitaires et maladies auto-immunes.
Rev. Prat. (Paris), 1970, 20, 3727-3747.

22. - BETHENOD M., NIVELON J.L., GILLY J., POUILLAUDE J.M.
Un nouveau cas d'aplasie lymphoplasmocytaire avec agammaglobulinémie et pneumonie à *Pneumocystis Carinii*. Echec d'une greffe de thymus.
Pédiatrie, 1966, 21, 87-94.
23. - BLACKBURN W.R., GORDON D.S.
The thymic remnant in thymic alymphoplasia. Light and electron microscopic studies.
Arch. Path. 1967, 84, 363-373.
24. - BONNEVIER J.O., KILLANDER J., OLDING L., WALQUIST B.
Congenital agammaglobulinaemia in the brother of a boy who died of generalized B.C.G. infection.
Acta paediat. 1964, 53, 55-64.
25. - BOUTON M.J., MAINWARING D., SMITHELLS R.W.
B.C.G. dissemination in congenital hypogammaglobulinaemia.
Brit. Med. J., 1963, I, 1512-1515.
26. - BRETON A., WALBAUM R., BONIFACE L. GOUDEMAND M., DUPONT A.
Lymphocytophtisie avec dysgamma-globulinémie chez un nourrisson.
Arch. franç. Pédiat. 1963, 20, 131-146.
27. - BRUTON O.C.
Agammaglobulinemia.
Pediatrics, 1952, 9, 722-728.
28. - BUCKLEY R.H., BRADFORD W.D., BUTCHER S.R.
Selective immunoglobulin deficiency associated with thymic alymphoplasia.
Pediatrics, 1967, 39, 506-515.
29. - CASHMAN T.M., NAVIN J.J., CHANDOR S.B.
Thymic alymphoplasia, previously reported as dysgammaglobulinemia type I.
J. Pediat. 1970, 76, 722-727.
30. - CHOMETTE G., MATHE G., deVRIES M.J., VAN BEKKUM D.W.
La maladie secondaire à la greffe de moëlle osseuse allogénique chez l'homme. Aspects histo-pathologiques.
Arch. Anat. path. 1970, 18, 107-114.
31. - CHRISTOL D., BOUSSOUANT Y.
Les facteurs de défense contre l'infection.
Rev. Prat. (Paris), 1971, 21, 819-836.
32. - CLEMENT R.
Hypoplasie héréditaire du thymus et aplasie lymphocytaire.
Presse méd., 1965, 73, 339-340.
33. - CLEVELAND W.W., FOGEL B.J., BROWN W.T., KAY H.E.M.
Foetal thymic transplant in a case of DiGeorge's syndrome.
Lancet, 1968, II, 1211-1214.

34. - COLE R.B., D'SOUSA A., GOOD R.A., GATTI R.A., HOYER J.R.
Lymphopenic agammaglobulinemia (Swiss type) in Chicago.
Autosomal recessive form.
Amer. J. Dis. Child., 1969, 118, 748-758.
35. - COLOMBANI J., DAUSSET J.
L'histocompatibilité humaine.
Path. Biol. 1969, 17, 281-299.
36. - COOPER M.D., CHASE H.P., LOWMAN J.T., KRIVITT W., GOOD R.A.
WISKOTT-ALDRICH Syndrome.
Amer. J. Med. 1968, 44, 499-513.
37. - COOPER M.D., LAWTON A.R., BOCKMAN D.E.
Agammaglobulinaemia with B-lymphocytes. Specific defect of plasma
cell differentiation.
Lancet 1971, 11, 791-795.
38. - COOPER M.D., PEREY D.Y., GABRIELSEN A.E., SUTHERLAND D.E.R.
Mc KNEALLY M.F., GOOD R.A.
Production of an antibody deficiency syndrome in rabbits by
neonatal removal of organized intestinal lymphoid tissues.
Int. Arch. Allergy., 1968, 33, 65-88.
39. - COOPER M.D., PEREY D.Y., Mc KNEALLY M.F., GABRIELSEN A.E.
SUTHERLAND D.E.R., GOOD R.A.
A mammalian equivalent of the avian bursa of Fabricius.
Lancet, 1966, 1, 1388-1391.
40. - COOPER M.D., PETERSON R.D., SOUTH M.A., GOOD R.A.
The functions of the thymus system and the bursa system in the
chicken.
J. exp. Med. 1966, 123, 75-102.
41. - CREYSEL R.
Structure et métabolisme des gammaglobulines.
Méd. infant., 1967, 74, 527-549.
42. - DALLOZ J.C., CASTAING N., NEZELOF C., SELIGMANN M.
Paraprotéinémie transitoire de type gamma. Observation chez un
nourrisson atteint du syndrome d'ALDRICH.
Presse méd. 1965, 73, 1541-1546.
43. - DAMMACO F., MIGLIETTA A., BONOMO L.
Physicochemical and immunochemical abnormalities of residual
IgG's in primary hypogammaglobulinemia.
Rev. europ. Etud. clin. biol, 1971, 16, 357-360.
44. - DAUSSET J., COLOMBANI J., LEGRAND L., FEINGOLD N.
Les sub-loci du système HL-A.
Le système principal de l'histo-compatibilité chez l'homme.
Presse méd. 1969, 77, 849-852.
45. - DAVIS J.A.
A case of Swiss-type agammaglobulinemia and achondroplasia.
Brit. med. J., 1966, 11, 1371-1374.

46. - DEKONING J., Van BEKKUM D.W., DICKE K.A., DOOREN L.J., van ROOD J.J., RADL J.
Transplantation of bone-marrow cells and fetal thymus in an infant with lymphopenic immunological deficiency.
Lancet, 1969, I, 1223-1227.
47. - DESAI R.G., GREGER W.P.
Materno-foetal passage of leukocytes and platelets in man.
Blood, 1963, 21, 665-673.
48. - DICKE K.A., LINA P.H.C., Van BEKKUM D.W.
Adaptation of albumin density gradient centrifugation to human bone-marrow fractionation.
Rev. europ. Etud. clin. biol., 1970, 15, 305-309.
49. - DI GEORGE A.M.
Congenital absence of thymus and its immunologic consequences : concurrence with congenital hypoparathyroidis.
In Immunological deficiency diseases in man. Birth defects. Original article series. National foundation Press. edit., 1968, 4, 116-146.
50. - DONOHUE W.L.
Alymphocytosis.
Pediatrics, 1953, 11, 129-139.
51. - DOOREN L.J., de VRIES M.J., Van BEKKUM D.W., CLETON F.J., DEKONINCK J.
Sex-linked epithelial hypoplasia in two siblings.
J. Pediat. 1968, 72, 51-62.
52. - DOUGLASS S.D., FUDENBERG H.H.
Graft versus host reactions in WISKOTT-ALDRICH syndrome : antemortem diagnosis of human G.V.H. in an immunologic deficiency disease.
Vox Sang., 1969, 16, 172-178.
53. - DUBILIER L.D., CHADWICK J.A., LEDDY J.P.
Thymic alymphoplasia associated with the hemolytic-uremic syndrome.
J. Pediat. 1968, 73, 714-724.
54. - ESCANDE J.P., CAMBIER J.
Le thymus.
Rev. Prat. (Paris), 1970, 20, 3717-3724.
55. - FABRE A., CANET J., PESNEL G., PHEULPIN J., LAJOUANINE P.
Diarrhée purulente à récides multiples et hypogammaglobulinémie congénitale avec lymphopénie chez une fillette de 4 ans.
Ann. Pédiat. 1968, 15, 49-53.
56. - FEIGIN R.D., MIDDELKAMP J.N., KISSANE J.M.
Agammaglobulinemia and thymic dysplasia associated with ectodermal dysplasia.
Pediatrics 1971, 47, 143-147.

57. - FIREMAN P., JOHNSON H.A., GITLIN D.
Presence of plasma cells and gamma-I-M-globulin synthesis in a patient with thymic alymphoplasia.
Pediatrics, 1966, 37, 485-492.
58. - FLAD H.D., GENSCHER V., DIETRICH M., KRIEGER D., TREPEL F.W., HOCHAPPEL G., TELLER W., FLIEDNER T.M.
Immunological deficiency syndrome in non-identical twins : maintenance in a gnotobiotic state and attempts at treatment with transplants of bone marrow and foetal thymus.
Rev. europ. Et. clin. biol. 1971, 16, 328-334.
59. - FLEWETT T.H., KER F.L.
A case of vaccinia necreosum (or progressive vaccinia) with severe hypogammaglobulinaemia treated with N-Methylisatin-beta-thiasemicarbazone.
J. clin. Path. 1963, 16, 271-276.
60. - FRANCOIS R., ROSENBERG D., CREYSSSEL R., MANVEL Y.
Syndrome d'infections à répétition par carence en beta-2-A-globulines.
Arch. franç. Pédiat. 1965, 22, 913-927.
61. - FREYCON F.
L'aplasie lymphoplasmocytaire du nourrisson avec alymphocytose et hypogammaglobulinémie.
Thèse Méd. Lyon 1960, N° 47.
62. - FUDENBERG H.H.
Immunologic deficiency auto-immune disease and lymphoma : Observations, implications and speculations.
Arthritis Rheum. 1966, 9, 464-472.
63. - FUDENBERG H.H., GOOD R.A., GOODMAN H.C., HITZIG W., KUNKEL H.G., ROITT I.M., ROSEN F.S., ROWE D.S., SELIGMANN M., SOOTHILL J.R.
Primary immunodeficiencies. Report of a World Health Organization Committee.
Pediatrics 1971, 47, 927-946.
64. - FULGINITI V.A., HATHAWAY W.E., PEARLMAN D.S.
Dissociation of delayed-hypersensitivity and antibody synthesising capacities in man. Report of two sibships with thymic dysplasia, lymphoid tissue deletion and normal immunoglobulin.
Lancet, 1966, II, 5-8.
65. - GATTI R.A., GOOD R.A.
The immunological deficiency diseases.
Med. Clin. N. Amer. 1970, 54, 281-307.
66. - GATTI R.A., GOOD R.A.
Development in bone, blood and immunity.
New Eng. J. Med., 1970, 282, 276-277.
67. - GATTI R.A., MEUWISSEN H.J., ALLEN H.D., HONG R., GOOD R.A.
Immunologic reconstitution of sex-linked lymphopenic immunologic deficiency.
Lancet, 1968, II, 1366-1369.

68. - GATTI R.A., PLATT N., POMERANCE H.H., HONG R., LANGER L.O., KAY H.E.M., GOOD R.A.
Hereditary lymphopenic agammaglobulinemia associated with a distinctive form of short limbed dwarfism and ectodermal dysplasia.
J. Pediat. 1969, 75, 675-684.
69. - GITHENS J.H., MUSCHENHEIM F., FULGINITI V.A., ROBINSON A., KAY H.E.M.
Thymic alymphoplasia with XX/XY lymphoid chimerism secondary to probable maternal-fetal transfusion.
J. Pediat. 1969, 75, 87-94.
70. - GITLIN D., CRAIG J.M.
The thymus and other lymphoid tissues in congenital agammaglobulinemia. I Thymic alymphoplasia and lymphocytic hypoplasia and their relation to infection.
Pediatrics, 1963, 32, 517-530.
71. - GITLIN D., ROSEN F.S., JANEWAY C.A.
The thymus and other lymphoid tissues in congenital agammaglobulinemia. II Delayed hypersensitivity and homograft survival in a child with thymic alymphoplasia.
Pediatrics 1964, 33, 711, 721.
72. - GITLIN D., WAWTER G., CRAIG J.
Thymic alymphoplasia and congenital aleukocytosis.
Pediatrics, 1964, 33, 184-192.
73. - GLANZMANN E., RINIKER P.
Essentielle lymphocytophtise : Ein neues krankheitsbild aus der sauglingogathologic.
Ann. Paediat. (Basel), 1950, 175, 1-32.
74. - GLICK B., CHANG T.S., JAAP R.G.
The bursa of Fabricius and antibody production.
Poultry Sci., 1956, 35, 224-225.
75. - GOLDMAN A.S., HAGGARD M.E., Mc FADDEN J., RITZMANN S.E., HOUSTON E.W., BRATCHER R.L., WEISS K.G., BOX E.M., SZEKRENYES J.W.
Thymic alymphoplasia, lymphoma and dys-gammaglobulinemia. Hyper-gamma-A, hypo--gamma-G, a-gamma D and gamma-E-globulinemia, plasmocytosis, normal delayed hypersensitivity, severe allergic reactions and Coombs ' positive anemia.
Pediatrics, 1967, 39, 348-362.
76. - GOOD R.A., DALMASSO A.P., MARTINEZ C., ARCHER O.K., PAPERMASTER B.W.
Role of thymus in development of immunologic capacity in rabbits and mice.
J. exp. Med., 1962, 116, 773-796.
77. - GOOD R.A., COOPER M.D., PETERSON R.D.
The role of the thymus in immune process.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1966, 451-478, 135.
78. - GOODMAN J.W.
Stem cells circulating in the blood.
Rev. europ. Etud. clin. biol., 1970, 15, 49-50.

79. - GOUST J.M., MOULIAS R., BERTHAUX P.
Les phénomènes d'immunité à médiation cellulaire : mise en évidence in vitro chez l'homme.
Rev. Prat. (Paris), 1971, 21, 3991-3304.
80. - GOWANS J.L., Mc GREGOR D.D.
The immunological activities of lymphocytes.
Progr. Allergy, 1965, 9, 1-78.
81. - GREENBERG A.H., RAY M., TSAI Y.T.
Thymic alymphoplasia and dysgammaglobulinemia type I.
J. Pediat. 1969, 75, 95-103.
82. - GREENWOOD R.D., TRAISMAN H.S., RICE H.M., OH-PAIK S.G.
Swiss type agammaglobulinemia in the United States.
Amer. J. Dis. Child., 1971, 121, 30-34.
83. - GRISCELLI C.
Syndromes de déficit immunitaire primitifs.
Enc. méd. chir., Sang, 1971, I3022 L 10, 1-8.
84. - GRISCELLI C.
Greffe de moëlle dans un cas de déficit immunitaire combiné maintenu dans un atmosphère stérile.
Nouv. Presse méd. 1972, 1, I364.
85. - GRUMBACH R., CALVET E., VESIN P.
Aberration immunitaire particulière.
Ann. Pédiat., 1971, 18, 483-493.
86. - HARBOE M., PANDE H., BRANDTZAEG P., TVETER K.J., HJORT P.F.
Synthesis of donor type gamma-G-globulin following thymus transplantation in hypogammaglobulinemia with severe lymphocytopenia.
Scand. J. Haemat., 1966, 3, 351-371.
87. - HATHAWAY W.E., BRANGLE R.W., NELSON T.L., ROECKEL I.E..
Aplastic anemia and alymphocytosis in an infant with hypogammaglobulinemia : Graft-versus-host reaction ?
J. Pediat. 1966, 68, 713-721.
88. - HATHAWAY W.E., FULGINITI V.A., PIERCE C.W., GITHENS J.H., PEARLMAN D.S., MUSCHENHEIM F., KEMPE C.H.
Graft-versus-host reaction following a single blood transfusion.
J. Amer. Méd. Ass. 1967, 201, I39-I44.
89. - HATHAWAY W.E., GITHENS J.H., BLACKBURN W.R., FULGINITI V., KEMPE C.H.
Aplastic anemia, histiocytosis, and erythrodermia in immunologically deficient children : probable human runt disease.
New. Eng. J. méd., 1965, 273, 953-958.
90. - HAWORTH J.C., HOOGSTRAATEN J., TAYLOR H.
Thymic alymphoplasia.
Arch. Dis. Childh. 1967, 42, 40-54.

91. - HENNEQUET A., AMIEL J.L., SCHWARZENBERG L., LYON G., WATCHI J.M.
CLOUP M., ALLANEAU C., MARIE J.
Alymphocytose congénitale. Transfusion de cellules médullaires à la
naissance. Réaction du greffon contre l'hôte ?
Ann. Pédiat., 1968, 15, 706-715.
92. - HITZIG W.H., BIRO Z., BOSCH H., HUSER H.J.
Agammaglobulinamie und alymphozytose mit schwund des lymphatischen
gewebes.
Helv. paediat. Acta. 1958, 13, 551, 585.
93. - HITZIG W.H., KAY H.E.M., COTTIER H.
Familial lymphopenia with agammaglobulinemia. An attempt at treatment
by implantation of foetal thymus.
Lancet, 1965, II, 151-154.
94. - HITZIG W.H., LANDOLT R., MULLER G., BODMER P.
Heterogeneity of phenotypic expression in a family with Swiss-type
agammaglobulinemia : Observations on the acquisition of agammaglobu-
linemia.
J. Pediat., 1971, 78, 968-980.
95. - HONG R., GATTI R.A., GOOD R.A.
Hazards and potential benefits of blood-transfusion in immunological
deficiency.
Lancet, 1968, II, 388-389.
96. - HONG R., GATTI R.A., RATHBURN J., GOOD R.A.
Thymic hypoplasia and thyroid dysfunction.
New Eng. J. Med. 1970, 282- 470-474.
97. - HONG R., KAY H.E., COOPER M.D., MEUWISSEN H.J., ALLAN M.J.G., GOOD R.A.
Immunological restitution in lymphopenic immunological deficiency
syndrome.
Lancet 1968, I, 503-506.
98. - HOOFT C., de HAUWERE R., Van DIJSTADT J., ROELS H., MEDTAGH J.
Agammaglobulinémie congénitale avec alymphocytose.
Acta paed. belg., 1966, 20, 225-248.
99. - HOYER J.R., COOPER M.D., GABRIELSEN A.E., GOOD R.A.
Lymphopenic forms of congenital immunologic deficiency diseases
Medicine 1968, 47, 201-226.
100. - IMBERT R.
Considérations sur les désordres immunologiques, cytogénétiques et
lymphoréticulaires de l'ataxie-télangiectasie. A propos d'un cas
associé à une maladie de HODGKIN.
Thèse Méd. Grenoble, 1969, N° 7.
101. - JACOBS J.C., BLANC W.A., DE CAPOA A., HEIRD W.C., Mc GILVRAY E.,
MILLER O.J., WALZER R.A.
Complement deficiency and chromosomal breaks in a case of Swiss-type
agammaglobulinemia.
Lancet 1968, I, 499-503.

- IO2. - JANEWAY C.A.
Progress in immunology : Syndromes of diminished resistance to infection.
J. Pediat. 1968, 72, 885-903.
- IO3. - JARKOWSKI T.L., MOHAGHEGHI H.A., NOLTING W.S.
Vaccinia gangrenosa : report of a case with hypogammaglobulinemia.
Clin. pediat., 1963, 2, 332-339.
- IO4. - JEAN R., NEZELOF C., BONNET H., MEYLAN F., IMBERT M.C.
Protéïnose alvéolaire et inclusions cytomégaliqes pulmonaires au cours de l'alymphoplasie thymique.
Arch. franç. Pédiat., 1968, 25, 1009-1021.
- IO5. - JEUNE M., LARBRE F., GERMAIN D., FREYLON F.
Lymphocytophtisie, alymphocytose et hypogammaglobulinémie.
Arch. franç. Pédiat. 1959, 16, 14-34.
- IO6. - JEUNET F., GOOD R.A.
Thymomia, immunologic deficiencies and hematological abnormalities.
In immunologic deficiency diseases in man. Birth defects.
Original article series. National Fondation Press, édit.,
1968, 4, 192-222.
- IO7. - KADOWAKI J.I., THOMPSON R.I., ZUELKER W.W., WOOLLEY P.V., BROUGH A.J., GRUBER D.
XX/XY lymphoid chimaerism in congenital immunological deficiency syndrome with thymic alymphoplasia.
Lancet, 1965, 11, 1152,-1156.
- IO8. - KAY H.E.
States of immune deficiency.
Rev. europ. Etud. clin. biol. 1970, 15, 249-252.
- IO9. - KEIDAN S.E., Mac CARTHY K., HAWORTH J.C.
Fatal generalized vaccinia with failure of antibody production and absence of serum gammaglobulin.
Arch., Dis. Childh. 1963, 28, 110-115.
- II0. - KOSENOW W., SCHUMMELFEDER N.
Allgemeiner lymphocytenchwund (Lymphophtise). Ein beitrag zur pathologic des frûhen kindesalters.
Klin. Wschr., 1953, 31, 1022-1029.
- III. - KOZINN P.J., SIGEL M.M., GORRIE R.
Progressive vaccinia associated with agammaglobulinemia and defect in immune mechanism.
Pediatrics, 1955, 16, 600-608.
- II2. - KRETSCHMER R., JEANNET M., MEREU T.R., KRETSCHMER K., WINN H., ROSEN F.S.
Hereditary thymic dysplasia : a graft-versus-host reaction induced by bone marrow cells with a partial 4-a series histocompatibility.
Ped. Research., 1969, 3, 34-40.

- II3. - LAMVIK J., MOE P.J.
Thymic dysplasia with immunological deficiency. Reprot of two unusual cases.
Acta path. microb. scand. 1969, 76, 349-360.
- II4. - LAMY M., NEZELOF C.
L'hypoplasie thymique du nourrisson.
Rev. franç. Etud. clin. biol., 1965, 10, 463-468.
- II5. - LIPSEY A.L., KAHN M.J., BOLANDE R.P.
Pathologic variants of congenital hypogammaglobulinemie, an analysis of 3 patients dyins of measles.
Pediatrics, 1967, 39, 659-674.
- II6. - LISCHNER H.W., DIGEORGE A.M.
Role of thymus in humoral immunity : observations in complete or partial congenital absence of the thymus.
Lancet, 1969, II, 1044-1049.
- II7. - LOTTI A., LALLI F.P., ALU C.
Considerazioni su un caso di alinfocitosi con agammaglobulinemia. (Sindrome di GLANZMANN-RINIKER).
Minerva pediat., 1971, 23, 214-220.
- II8. - LUX S.E., JOHNSTON R.B., AUGUST C.S., SAY B., PENCHASZADEH V.B. ROSEN F.S. Mc KUSICK V.A.
Neutropenia and abnormal cellular immunity in cartilage hair-hypoplasia.
New Eng. J. Med. 1970, 282, 234-236.
- II9. - MARIE J., HENNEQUET A., JARLIER H., WATCHI J.M., ROUX C., SEGUIN M., RICHARDET J.M.
Agammaglobulinémie congénitale avec alymphocytose, atrophie lymphoide et thymique.
Ann. Pédiat., 1965, 12, 507-518.
- I20. - MARIE J., HENNEQUET A., JARLIER H., CLOUP M., WATCHI J.M., ALLANEAU C.
Alymphocytose congénitale. Greffe thymique le 28e jour.
Ann. Pédiat. 1966, 13, 804-811.
- I21. - MATHE G.
La greffe de moëlle osseuse.
Presse méd. 1970, 78, 1725-1726.
- I22. - MATHE G., SCHWARZENBERG L., AMIEL J.L.
La greffe de moëlle osseuse.
Ann. Biol. clin. (Paris), 1965, 23, 567-585.
- I23. - MATSANIOTIS N., ALOSTOLOPOULOU E., VLACHOS J.
Thymic alymphocytosis : report of a case with normal Peyer's patches.
Pediatrics, 1966, 69, 576-581.
- I24. - Mc CRACKEN G.H., REYNOLDS R.C.
Primary lymphopenic immunologic deficiency. Disseminated Mycobacterium kansasii infection.
Amer. J. Dis. Child. 1970, 120 143-147.

- I25. - Mc CULLOGH J., BENSON S.J., YUNIS E.J., QUIE P.G.
Effect of blood-bank storage on leucocyte function.
Lancet, 1969, II, I333-I337.
- I26. - Mc KUSICK V.A., CROSS H.E.
Ataxia-telangiectasia and Swiss-type agammaglobulinemia. Two genetics disorders of the immune mechanism in related Amish siblings.
J. Amer. méd. Ass., 1966, I95, 739-745.
- I27. - MEUWISSEN H.J., GATTI R.A., TERASAKI P.I., HONG R., GOOD R.A.
Treatment of lymphopenia hypogammaglobulinemia and bone marrow aplasia by transplantation of allogenic marrow.
New Eng. J. Med., 1969, 281, 691-697.
- I28. - MEUWISSEN H.J., GOOD R.A.
Bone marrow transplantation in lymphopenic immunological deficiency disease.
Rev. europ. Etud. clin. biol., 1970, I5, I51-I54.
- I29. - MICKLEM H.S., FORD C.E., EVANS E.P., GRAY J.
Interrelations of myeloid and lymphoid cells : studies with chromosome-marked cells transfused into lethally irradiated mice.
Proc. roy. Soc. B., 1966, I65, 78-102.
- I30. - MILLER J.F.A.P.
Immunological function of the thymus.
Lancet, 1961, II, 748-750.
- I31. - MILLER J.F.A.P.
Immunity and the thymus.
Lancet, 1963, I, 43-45.
- I32. - MILLER J.F.A.P.
Interaction entre les cellules de la lignée thymique et médullaire dans la réponse immunitaire.
Rev. franç. Etud. clin. biol., 1969, I4, 614-621.
- I33. - MILLER J.F.A.P., MITCHELL G.F., WEISS N.S.
Cellular basis of the immunological defects in thymectomized mice.
Nature, 1967, 214, 992-997.
- I34. - MILLER M.E.
Thymic dysplasia ("Swiss agammaglobulinemia"). I Graft-versus-host reaction following bone-marrow transfusion.
J. Pediat., 1967, 70, 730-736.
- I35. - MILLER M.E., HUMMELER K.
Thymic dysplasia ("Swiss agammaglobulinemia"), II Morphologic and functional observations.
J. Pediat., 1967, 70, 737-744.
- I36. - MOORE M.A.P., OWEN J.J.T.
Experimental studies on the development of the thymus.
J. exp. Med., 1967, I26, 715-725.

- I37. - MOULIAS R., BERTHAUX P.
Les populations cellulaires responsables de la réponse immunitaire.
Rev. Prat. (Paris), 1971, 21, 839-859.
- I38. - NAHMIAS A.J., GRIFFITH D., SALSBUURY C., YOSHIDA K.
Thymic aplasia with lymphopenia, plasma cells and normal immunoglobulines - relation to measles virus infection.
J. amer. med. Ass., 1968, 201, 729-734.
- I39. - NEZELOF C.
Classification des maladies immunodéficientes.
Arch. franç. Pédiat. 1968, 25, 781-825.
- I40. - NEZELOF C.
Les aplasies thymiques et leur rôle dans les syndromes immunodéficients.
Rev. Prat. (Paris), 1970, 20, 3829-3836.
- I41. - NEZELOF C., JAMMET M.L., LORTHOLARY P., LABRUNE B., LAMY M.
L'hypoplasie héréditaire du thymus. Sa place et sa responsabilité dans une observation d'aplasie lymphocytaire normoplasmodocytaire et normoglobulinémique du nourrisson.
Arc. franç. Pédiat., 1964, 21, 897-920.
- I42. - OSOBA D.
Effects of thymus and other lymphoid organs enclosed in millipore diffusion chambers ou neonatally thymectomized mice.
J. exp. Med., 1965, 122, 633-650.
- I43. - PAGE A.R., HANSEN A.E., GOOD R.A.
Occurence of leukemia and lymphoma in patients with agammaglobulinemia.
Blood, 1963, 21, 197-206.
- I44. - PARROTT D.M., de SOUSSA M.A.B., EAST J.
Thymus-dependent areas in the lymphoid organs of neo-natally thymectomized mice.
J. exp. Med., 1966, 123, 191-204.
- I45. - PATTERSON J.H., LINDSEY I.L., EDWARDS E.S., LOGAN W.D.
Pneumocystis carinii pneumonia and altered host-resistance : treatment of one patient with pentamidine isothionate.
Pediatrics, 1966, 38, 388-397.
- I46. - PAUPE J., MEYER B.
Les immunoglobulines chez le foetus et le nouveau-né.
I. Evolution générale; les immunoglobulines d'origine maternelle.
Path. Biol. 1969, 17, 87-96.
II. Les immunoglobulines synthétisées par l'enfant. Conclusions.
Path. Biol., 1969, 17, 191-209.
- I47. - PEREY D.Y., COOPER M.D., GOOD R.A.
The mammalian homologue of the avian bursa of Fabricino.
I Neonatal extirpation of Peyer's patch-type lymphoepithelial tissues in rabbit : method and inhibition of development of humoral immunity.
Surgery, 1968, 64, 614-621.

- I48. - PEREY O., FROMMEL D., GOOD R.A.
Développement du système lymphoïde.
Rev. franç. Etud. clin. biol., 1969, 14, 923-931.
- I49. - PETRAKIS N.L., POLITIS G.
Prolonged survival of viable mitotically competent mononuclear leukocytes in stored whole blood.
New Eng. J. Med., 1962, 267, 286-289.
- I50. - PIERPAOLI W., SORKIN E.
Relationship between thymus and hypophysis.
Nature, 1967, 215, 834-837.
- I51. - PORA E.A., TOMA V.
L'involution normale et accidentelle du thymus.
Ann. Endocrin., 1969, 30, 519-531.
- I52. - PUJOL M.T.
Lymphocytophtisie. A Propos de 6 observations personnelles.
Thèse Méd. Lyon, 1969, N° 227.
- I53. - RAMBAUD P., FRAPPAT P., MOJON M., JOANNARD A., AMBROISE-THOMAS P.,
Pneumonie à pneumocystis carinii de l'enfant.
Rev. int. Pédiat., 1972, 26, 37-44.
- I54. - RENOUX M.
Tolérance immunitaire.
Rev. Prat. (Paris), 1971, 21, 903-916.
- I55. - ROBERTON N.R.C., BERRY C.L., MACAULAY J.C., SOOTHILL J.F.
Partial immunodeficiency and Graft-versus-host disease.
Arch. Dis. Childh. 1971, 46, 571-574.
- I56. - ROITT I.M., GREAVES M.F., TORRIGIANI G., BRASTOFF J., PLAYFAIR J.H.L.
The cellular basis of immunological responses.
Lancet, 1969, II, 367-371.
- I57. - ROPARTZ C., RIVAT L.
Hypogammaglobulinémies cryptogénétiques et déterminisme génétique de certaines hypogammaglobulinémies dites acquises.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 1970, 10, 355-362.
- I58. - ROSEN F.S.
The lymphocyte and the thymus gland-congenital and hereditary abnormalities.
New Eng. J. Med., 1968, 279, 643-648.
- I59. - ROSEN F.S., GITLIN D., JANEWAY C.A.
Alymphocytosis, agammaglobulinemia, homografts and delayed hypersensitivity : study of a case.
Lancet, 1962, II, 380-381.
- I60. - ROSEN F.S., GOTOFF S.P., CRAIG J.M., RITCHIE J., JANEWAY C.A.
Further observations on the Swiss-type of agammaglobulinemia (alymphocytosis). The effect of syngeneic bone-marrow cells.
New Eng. J. Med., 1966, 274, 18-21.

- I61. - ROSEN F.S., JANEWAY C.A.
The gamma-globulins. III The antibody deficiency syndrome.
New eng. J. Med., 1966, 275, 709-715.
- I62. - ROSENBERG, FRANCOIS R.
Thérapeutique des carences en immunoglobulines.
Méd. infant., 1967, 74, 575-580.
- I63. - ROSENBERG, FRANCOIS R., MANVEL Y.
La lymphocytophtisie.
Méd. infant., 1967, 74, 551-556.
- I64. - ROSENBERG D., TRIAU R., MONNET P., LONGIN B.
Gammaglobulines intraveineuses.
Pédiatrie, 1971, 26, 723-732.
- I65. - ROTHBERG R.M., TEN BENSEL R.W.
Thymic alymphoplasia with immunoglobulin synthesis.
Amer. J. Dis. Child., 1967, 113, 633-648.
- I66. - SACREZ R., WILLARD D., LEVY M., MAYER S., BICEL P.
Lymphocytophtysie d'évolution atypique.
Arch. franç. Pédiat., 1965, 22, 975-986.
- I67. - SCHALLER J., CHING Y.C., WILLIAMS C.P.S., DAVIS S.D., LAGUNOFF D.,
WEDGWOOD R.J.
Hypergammaglobulinaemia, antibody deficiency, autoimmune haemolytic
anaemia and nephritis in infant with a familial lymphopenic immune
defect.
Lancet, 1966, II, 825-829.
- I68. - SCHALLER J., DAVIS S.D., WEDGWOOD R.J.
Failure of development of the thymus, lymphopenia and hypogamma-
globulinemia. An atypical case.
Amer. J. Med., 1966, 41, 462-472.
- I69. - SCHLEGEL R.J., BERNIER G.M., BELLANTI J.A., MAYBEE D.A., OSBORNE G.B.
STEWART J.L., PEARLMAN D.S., OUELETTE J., BIEHUSEN F.C.
Severe candidiasis associated with thymic dysplasia, IgA deficiency
and plasma anti-lymphocyte effects.
Pediatrics, 1970, 45, 926-936.
- I70. - SCHMITZ J., CARON J., CABANES J., JOLY C., SELIGMAN M., AUSSANAIRE M.
Hypogammaglobulinémie profonde congénitale avec lymphopénie.
Presse méd., 1970, 78, 377-379.
- I71. - SCHWARTZ R.S., BELDOTTI L.
Malignant lymphomas following allogenic disease : transition for an
immunological to a neoplastic disorder.
Science, 1965, 149, 1511-1514.
- I72. - SELIGMANN M., FUDENBERG H., GOOD R.A.
A proposed classification of primary immunological deficiencies.
Amer. J. Med., 1968, 45, 817-825.

- I73. - SELIGMANN M., KLEIN M.
Structure et activité biologique des immunoglobulines humaines.
Rev. Prat. (Paris), 1971, 21, 883-901.
- I74. - SELIGMANN M., MESHAKA G., DANON F.
Anomalies des immunoglobulines dans certaines agammaglobulinémies primitives.
Rev. franç. Etud. clin. biol., 1967, 12, 604-607.
- I75. - SELIGMANN M., WEISGERBER C.
Perspectives thérapeutiques dans les déficits immunitaires primitifs graves.
Presse med., 1970, 78, 357-358.
- I76. - SIMONSEN M.
Graft versus host reactions. Their natural history and applicability as tools of research.
Progr. Allergy, 1962, 6, 349-468.
- I77. - SOMERS K.
Vaccinia gangrenosa and agammaglobulinemia.
Arch. Dis. Childh., 1957, 32, 220-225.
- I78. - STIEHM E.R., FUDENBERG H.M.
Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey.
Pediatrics, 1966, 37, 715-727.
- I79. - STUTMAN O., GOOD R.A.
Heterogeneity of lymphocyte populations.
Rev. europ. Etud. clin. biol., 1972, 17, 11-14.
- I80. - STUTMAN O., YUNIS E., GOOD R.A.
Studies of thymus function. I Cooperative effect of thymic function and lymphohemopoietic cells in restoration of neonatally thymectomized mice.
J. exp. Med., 1970, 132, 583-600.
- I81. - THIEFFRY S., ARTHUIS M., AICARDI J., LYON G.
L'ataxie télangiectasie.
Rev. neurol. 1961, 105, 390-405.
- I82. - THOMPSON E.N.
Thymic lymphocytophtisie with terminal aplastic anaemia.
Proc. R. Soc. Med., 1967, 60, 895-897.
- I83. - TOBLER R., COTTIER H.
Familiäre lymphopenie mit agammaglobulinämie und schwerer moniliasis.
Hel. paediat. Acta, 1958, 13, 313-338.
- I84. - TUNG K.S.K., HOFFMAN G.C., LONSDALE D.
Lymphoproliferative lesion in congenital thymic aplasia associated with agammaglobulinemia.
Amer. J. clin. Path., 1969, 52, 726-732.

185. - TURNER J.H., WALD N., QUINLIVAN W.L.G.
Cytogenetic evidence concerning possible transplacental transfer
of leukocytes in pregnant women.
Amer. J. Obst. Gynec., 1966, 95, 831-833.
186. - UPHOFF D.E.
Maternal modification of tissue antigenicity and the graft-versus-
host reaction.
Rev. europ. Etud. clin. biol., 1970, 15, 84-87.
187. - VAAL O.M. de, SEYNHAVE V.
Reticular dysgenesis.
Lancet 1959, II, 1123-1125.
188. - VESLOT J., NEZELOF C., VILLEMIN P.
Bécégite mortelle, agammaglobulinémie, alymphocytose et hypoplasie
thymique à propos d'une observation.
Arch. franç. Pédiat. 1966, 18, 1113-1134.
189. - VILLEMIN P.
Alymphocytose et risque vaccinal.
Thèse Méd. Paris, 1965, N° 518.
190. - VRIES M.J. de, Van PUTTEN L.M., BALWER M., van BEKKUN D.W.
Lésions suggérant une réactivité auto-immune chez les souris atteintes
de la "runt disease" après thymectomie néo-natale.
Rev. franç. Etud. clin. biol., 1964, 9, 381-397.
191. - WANDNER A.A., GO S., ELLIS E.F.
Late-onset hypogammaglobulinemia with cellular immune deficiency.
J. Pediat., 1971, 78, 278-284.
192. - WASKMAN B.H., ARBOUYS S., ARNASON B.G.
Use of specific "lymphocyte" antisera to inhibit hypersensitive
reactions of "delayed" type.
J. exp. Med. 1961, 114, 997-1022.
193. - WEISSMANIL ,
Thymus cell migration.
J. exp. Med., 1967, 126, 291-304.
194. - WHITE C.H.
Vaccinia gangrenosa due to hypogammaglobulinaemia.
Lancet, 1963, I, 969-971.
195. - WIGGER H.J., BLANC W.A.
Fatal hepatic and bronchial necrosis in adenovirus infection with
thymic alymphoplasia.
New. Eng. J. Med. 1966, 275, 870-874.

T A B L E D E S M A T I E R E S

- Introduction.....	I
- Chapitre I. Observations personnelles.....	2
Tableau I Obs. N° 1.....	5
Tableau II Obs. N° 2.....	12
Tableau III Obs. N° 3.....	19
Tableau IV Obs. Résumé.....	26
- Chapitre II. Observations de la littérature.....	27
Tableau V.....	30 à 32
Tableau VI.....	34 à 37
- Chapitre III. Essai de synthèse.....	38
1 - Etude étiologique et génétique.....	38
2 - Etude clinique - Tableau VII.....	40
3 - Etude biologique - Tableau VIII.....	44
4 - Evolution - Tableau IX.....	48
5 - Etude anatomo-pathologique.....	49
- Chapitre IV. Réaction greffon-contre-hôte.....	52
1 - Généralités.....	52
2 - G.V.H.R. au cours des déficits.....	
immunitaires primitifs.....	57
3 - Traitement.....	60
- Chapitre V. Bases physiologiques du développement	
du système immunitaire.....	62
1 - Organes lymphoïdes.....	63
2 - Développement de l'immunité humorale.....	69
Tableau X.....	73
3 - Développement de l'immunité à médiation.....	
cellulaire.....	75
- Chapitre VI. Perspectives nosologiques.....	84
- Chapitre VII. Perspectives thérapeutiques.....	100
1 - Traitement symptomatique.....	100
2 - Traitement à visée étiologique.....	102
3 - Schéma thérapeutique.....	109
- Conclusions.....	112
- Bibliographie.....	114

FIGURES

- Figure 1	
Observations N° 2 et 3. Arbre généalogique.....	I7
- Figure 2	
Représentation schématique de la double composante immunitaire....	67
- Figure 3	
Schéma sur le développement de l'IgG.....	72
- Figure 4	
Evolution avec l'âge du taux sérique des immunoglobulines.....	72
- Figure 5	
Schéma de la réponse immunologique.....	77

- S E R M E N T D' H I P P O C R A T E -

=====

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.
